

Institut für Veterinärpharmakologie und –toxikologie  
der Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich  
Direktor: Prof. Dr. F. R. Althaus

Arbeit unter der Leitung von Dr. Daniel Demuth und Dr. Cedric Müntener

---

**Cephalosporine in der Veterinärmedizin: eine klinisch-pharmakologische  
Evaluation der Wirkstoffe und ihre Integration in das  
Arzneimittelinformationssystem CliniPharm**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der  
Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich

vorgelegt von  
**Sabine Sprenger-Kägi**  
Tierärztin  
von Bauma (ZH)

genehmigt auf Antrag von  
Prof. Dr. F. R. Althaus, Referent  
Prof. Dr. M. M. Wittenbrink, Korreferent

Zürich 2006

Zentralstelle der Studentenschaft

---

|          |   |           |
|----------|---|-----------|
| <b>1</b> | <b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>                                | <b>4</b>  |
| <b>2</b> | <b>EINLEITUNG.....</b>                                      | <b>5</b>  |
| 2.1      | <b>Gesamtprojekt CliniPharm/CliniTox .....</b>              | <b>5</b>  |
| 2.1.1    | Das Tierarzneimittelkompendium .....                        | 5         |
| 2.1.2    | Die Wirkstoffdatenbank .....                                | 6         |
| 2.1.3    | CliniTox (Giftpflanzen- und Giftsubstanzenbank) .....       | 6         |
| 2.1.4    | Programm zur Simulation des Wirkspiegelverlaufes .....      | 7         |
| 2.2      | <b>Zielsetzung der Dissertation .....</b>                   | <b>8</b>  |
| <b>3</b> | <b>MATERIAL .....</b>                                       | <b>9</b>  |
| 3.1      | <b>Hardware.....</b>  | <b>9</b>  |
| 3.2      | <b>Software .....</b>                                       | <b>9</b>  |
| 3.3      | <b>Literaturdatenbanken .....</b>                           | <b>9</b>  |
| <b>4</b> | <b>METHODEN DER DATENVERARBEITUNG.....</b>                  | <b>10</b> |
| 4.1      | <b>Auswahlkriterien der Wirkstoffe .....</b>                | <b>10</b> |
| 4.2      | <b>Datenerhebung .....</b>                                  | <b>10</b> |
| 4.3      | <b>Extraktion und Evaluation der Daten .....</b>            | <b>11</b> |
| 4.4      | <b>Aufbau der Literaturdatenbank.....</b>                   | <b>11</b> |
| 4.5      | <b>Dateneingabe und Formatierung.....</b>                   | <b>12</b> |
| 4.6      | <b>Eingabe von Dosierungsempfehlungen.....</b>              | <b>15</b> |
| 4.7      | <b>Eingabe therapeutischer Anwendungsmöglichkeiten.....</b> | <b>16</b> |
| 4.8      | <b>Multiparametrische Suchfunktionen .....</b>              | <b>17</b> |
| <b>5</b> | <b>CEPHALOSPORINE - WIRKSTOFFGRUNDLAGEN .....</b>           | <b>18</b> |
| 5.1      | <b>Einteilung der Cephalosporine .....</b>                  | <b>18</b> |
| 5.2      | <b>Wirkungsmechanismus .....</b>                            | <b>19</b> |
| 5.3      | <b>Pharmakologie.....</b>                                   | <b>19</b> |
| 5.3.1    | Cephalosporine der ersten Generation.....                   | 19        |
| 5.3.2    | Cephalosporine der zweiten Generation .....                 | 20        |
| 5.3.3    | Cephalosporine der dritten Generation.....                  | 21        |
| 5.3.4    | Cephalosporine der vierten Generation.....                  | 21        |

|            |  |           |
|------------|--|-----------|
| 5.3.5      | Wichtige Effekte der Cephalosporine .....    | 22        |
| 5.3.6      | Resistenzen.....                             | 22        |
| <b>5.4</b> | <b>Pharmakokinetik .....</b>                 | <b>24</b> |
| 5.4.1      | Absorption .....                             | 24        |
| 5.4.2      | Verteilung .....                             | 24        |
| 5.4.3      | Metabolismus .....                           | 25        |
| 5.4.4      | Elimination .....                            | 25        |
| 5.4.5      | Plasmaproteinbindung .....                   | 25        |
| <b>5.5</b> | <b>Indikationen der Cephalosporine .....</b> | <b>26</b> |
| 5.5.1      | Septikämie, Bakteriämie .....                | 26        |
| 5.5.2      | Hautinfektionen, Pyodermien.....             | 26        |
| 5.5.3      | Pneumonien .....                             | 26        |
| 5.5.4      | Infektionen der Harnwege.....                | 26        |
| 5.5.5      | Osteomyelitis, Arthritis.....                | 27        |
| 5.5.6      | Abdominale Infektionen.....                  | 27        |
| 5.5.7      | Meningitis.....                              | 27        |
| 5.5.8      | Mastitis .....                               | 27        |
| 5.5.9      | Prophylaxe postoperativer Infektionen .....  | 28        |
| <b>5.6</b> | <b>Kontraindikationen.....</b>               | <b>28</b> |
| 5.6.1      | Hypersensitivität .....                      | 28        |
| 5.6.2      | Gravidität .....                             | 28        |
| 5.6.3      | Nierenfunktionsstörung .....                 | 28        |
| 5.6.4      | Schwerwiegende Leberveränderung .....        | 29        |
| 5.6.5      | Kaninchen und kleine Nager .....             | 29        |
| <b>5.7</b> | <b>Unerwünschte Wirkungen.....</b>           | <b>29</b> |
| 5.7.1      | Lokale Nebenwirkungen.....                   | 29        |
| 5.7.2      | Hypersensitivität .....                      | 29        |
| 5.7.3      | Blutbildveränderungen.....                   | 30        |
| 5.7.4      | Hepatotoxizität .....                        | 31        |
| 5.7.5      | Nephrotoxizität.....                         | 31        |
| 5.7.6      | Gastrointestinaltrakt .....                  | 31        |
| 5.7.7      | ZNS-Symptome – Epileptische Aktivität .....  | 32        |
| <b>5.8</b> | <b>Toxizität .....</b>                       | <b>32</b> |

|            |   |           |
|------------|---|-----------|
| <b>5.9</b> | <b>Interaktionen .....</b>                                      | <b>32</b> |
| 5.9.1      | Antibiotika: Aminoglycoside, Penicilline, Chloramphenicol ..... | 32        |
| 5.9.2      | Probenecid .....  | 32        |
| 5.9.3      | Gerinnungshemmer .....  | 33        |
| 5.9.4      | Laborwerte .....  | 33        |
| <b>6</b>   | <b>RESULTATE.....</b>   | <b>34</b> |
| <b>6.1</b> | <b>Anwendung der Wirkstoffdatenbank.....</b>                    | <b>34</b> |
| 6.1.1      | Suche mittels direkter Eingabe des Wirkstoffnamens .....        | 34        |
| 6.1.2      | Suche mittels alphabetischer Wirkstoffliste .....               | 36        |
| 6.1.3      | Suche mittels Wirkstoffklasse .....                             | 36        |
| 6.1.4      | Multiparametrische Suche .....                                  | 38        |
| <b>6.2</b> | <b>Anwendungsbeispiele .....</b>                                | <b>40</b> |
| 6.2.1      | Fall 1 .....  | 40        |
| 6.2.2      | Fall 2 .....  | 43        |
| <b>7</b>   | <b>DISKUSSION .....</b>   | <b>47</b> |
| <b>7.1</b> | <b>CliniPharm/CliniTox .....</b>                                | <b>47</b> |
| <b>7.2</b> | <b>Zielpublikum.....</b>  | <b>47</b> |
| <b>7.3</b> | <b>Vorteile von CliniPharm/CliniTox .....</b>                   | <b>47</b> |
| <b>7.4</b> | <b>Relevanz von CliniPharm/CliniTox.....</b>                    | <b>48</b> |
| <b>8</b>   | <b>GLOSSAR .....</b>  | <b>49</b> |
| <b>9</b>   | <b>LITERATURVERZEICHNIS (WIRKSTOFFGRUNDLAGEN).....</b>          | <b>50</b> |
| <b>10</b>  | <b>DANKESADRESSEN.....</b>                                      | <b>58</b> |

# 1 Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden Dissertation war die Einbindung der Wirkstoffgruppe der Cephalosporine in das Projekt CliniPharm/CliniTox des Institutes für Veterinärpharmakologie und -toxikologie der Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich. CliniPharm/CliniTox ist ein computergestütztes Informations- und Beratungssystem zur veterinärmedizinischen Pharmakotherapie und Toxikologie, welches 1988 lanciert und seither laufend erweitert und aktualisiert wurde. Dieses System, welches auf dem Internet unter <http://www.clinipharm.ch> jederzeit verfügbar ist, ermöglicht dem praktizierenden Tierarzt eine schnelle und übersichtliche Information zu verschiedenen Wirkstoffen.

Mit dieser Arbeit wird die Datenbank um die Substanzklasse der Cephalosporine erweitert. Viele Eigenschaften und Wirkungen sind für die meisten Substanzen dieser Wirkstoffklasse gültig, sie werden unter dem Titel „Cephalosporine“ ausführlich beschrieben. Bei den einzelnen Wirkstoffen wird jeweils auf diesen allgemeinen Teil verwiesen und die Information wird auf spezielle Eigenschaften beschränkt.

## Summary

The intention of the following dissertation was the integration of the Cephalosporin substance group in the CliniPharm/CliniTox project of the Institute of Veterinary Pharmacology and Toxicology of the Vetsuisse faculty, University of Zurich. CliniPharm/CliniTox is a computer-based information and consultancy system for the veterinarian pharmacotherapy and toxicology, which was started in 1988 and has been extended and updated continuously since then. The system, which is available on the Internet on <http://www.clinipharm.ch/>, enables practising veterinarians a fast access to clearly laid out information on different substances.

This work extends the database with the substance class of Cephalosporins. The properties of most of the substances in this group are described in detail in the chapter named "Cephalosporin". In the entry for each single substance the information is restricted to the specific properties and a reference to the common part is included.

## 2 Einleitung

### 2.1 Gesamtprojekt CliniPharm/CliniTox

CliniPharm ist ein Projekt des Institutes für Veterinärpharmakologie und –toxikologie der Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich. Es entstand 1988 unter der Leitung von Prof. Dr. F. R. Althaus mit dem Ziel ein computergestütztes Beratungssystem für veterinärmedizinische Pharmakotherapie aufzubauen und wurde 1997 mit dem Projekt CliniTox ergänzt, welches auch Informationen über klinische Toxikologie einschliesst. Das System beinhaltet eine Datenbank mit veterinärmedizinisch relevanten pharmakologischen und toxikologischen Daten aus Fachbüchern und Publikationen, die laufend erweitert sowie aktualisiert werden. Diese Daten sind über das Internet unter <http://www.vetpharm.unizh.ch> oder unter <http://www.clinipharm.ch>, beziehungsweise unter <http://www.clinitox.ch> jederzeit frei verfügbar. Das Zielpublikum dieser Datenbank sind praktizierende Tierärzte, ihnen bietet dieses System nützliche Entscheidungshilfe bei klinischen Fällen und gezielte Informationen zu pharmakologischen und toxikologischen Fragestellungen. Im Jahre 2005 konnten über 5 Millionen Zugriffe verzeichnet werden. Zur Zeit beinhaltet CliniPharm/CliniTox folgende Module:

- Tierarzneimittelkompendium
- Wirkstoffdatenbank
- CliniTox (Giftpflanzen- und Giftsubstanzdatenbank)
- Programm zur Simulation des Wirkspiegelverlaufes

#### 2.1.1 Das Tierarzneimittelkompendium

Das Tierarzneimittelkompendium (TAK) der Schweiz enthält in alphabetischer Reihenfolge die gesamten Arzneimittelinformationen aller in der Schweiz zugelassenen Tierarzneimittel und Immunbiologika, sowie Daten zu weiteren Veterinärprodukten, wie zum Beispiel Futtermittel, Futterzusätze, Tierpflegemittel, Desinfektionsmittel und Diagnostika.

Die Herausgabe und laufende Aktualisierung des TAK läuft über das Institut für Veterinärpharmakologie und –toxikologie der Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich, in Zusammenarbeit mit der Swissmedic in Bern (Schweizerisches Heilmittelinstitut) und dem Institut für Viruskrankheiten und Immunprophylaxe (IVI) in Melle und der Forschungsanstalt Agroscope (ACP) in Liebefeld-Poisieux. Durch die Beteiligung dieser drei Institutionen kann eine ständige Kontrolle der Arzneimittelinformationen gewährleistet werden. Das TAK ist in jährlich aktualisierter Buchform bei der Gesellschaft Schweizer Tierärzte GST erhältlich. Seit 1996 ist es auch auf dem Internet unter <http://www.tierarzneimittel.ch> jederzeit frei verfügbar.

Multiparametrische Suchfunktionen und Listen vereinfachen und beschleunigen das Auffinden von spezifischen Präparaten.

### **2.1.2 Die Wirkstoffdatenbank**

Die Wirkstoffdatenbank dient als Informationsquelle für veterinärmedizinisch verwendete therapeutische Substanzen. Neben den in der Schweiz für die Veterinärmedizin zugelassenen und im Tierarzneimittelkompendium (TAK) verzeichneten Wirkstoffen, werden teilweise auch veterinärmedizinische Wirkstoffe aus dem Ausland (vor allem aus der EU und den USA) sowie in der Schweiz oder im Ausland zugelassene humanmedizinische Wirkstoffe, von denen spezifische Dosierungen für die Veterinärmedizin publiziert worden sind, berücksichtigt. Durch die in der neuen Tierarzneimittelverordnung (TAMV) vom 18. August 2004 verankerten Umwidmungsregeln wird die Anwendung von Humanarzneimitteln in der Veterinärmedizin ermöglicht. Aus diesem Grund sind Informationen zu diesen Wirkstoffen auch für Tierärzte von zunehmendem Interesse. Die gesammelten Daten stammen aus Fachbüchern und Publikationen; sie werden kritisch und nach klinischer Relevanz beurteilt, bevor sie geordnet nach Wirkstoffen in folgende Rubriken integriert werden:

- Chemische Eigenschaften
- Pharmakologie
- Pharmakokinetik
- Indikationen
- Dosierungen
- Kontraindikationen
- Unerwünschte Wirkungen
- Toxizität/Überdosierung
- Interaktionen
- Grenzwerte

Der Benutzer kann die gewünschten Informationen dank multiparametrischen Suchfunktionen und weiterführenden Links schnell und gezielt abrufen.

### **2.1.3 CliniTox (Giftpflanzen- und Giftsubstanzdatenbank)**

CliniTox ist ein computergestütztes Entscheidungshilfesystem für das Management von Vergiftungsfällen bei Haus- und Nutztieren, welches folgende vier Module beinhaltet:

- Datenbank Giftpflanzen
- Datenbank Giftsubstanzen
- Datenbank Vergiftungssymptome
- Generelles Management von Vergiftungsfällen

Das System bietet ausführliche Informationen zu diagnostischen und therapeutischen Massnahmen bei Vergiftungsfällen von Kleintieren, Wiederkäuern, Schweinen und Pferden. Durch Eingabe von Vergiftungssymptomen, Labor- oder Sektionsbefunden kann in der Datenbank nach möglichen Ursachen gesucht werden.

In der Giftpflanzendatenbank werden über 200 Giftpflanzen beschrieben. Neben veterinärmedizinisch relevanten Daten findet man botanische Informationen sowie Bilder der einzelnen Pflanzen. Die Suche nach einer bestimmten Pflanze kann über botanische Merkmale, den wissenschaftlichen (lateinischen) Namen oder über den gebräuchlichen deutschen, französischen, italienischen und englischen Namen erfolgen.

#### **2.1.4 Programm zur Simulation des Wirkspiegelverlaufes**

Im Rahmen einer Dissertation im Jahr 2004, wurde ein Programm zur Simulation von Wirkspiegelverläufen von verschiedenen Wirkstoffen entwickelt. Dieses Programm kann zur Zeit für 6 Wirkstoffe angewendet werden.



## 2.2 Zielsetzung der Dissertation

In der vorliegenden Dissertation wird ein Überblick über die veterinärmedizinisch wichtigen Cephalosporine gegeben. Das Ziel besteht darin, dem praktizierenden Tierarzt übersichtliche Informationen betreffend Anwendung und möglicher Risiken dieser Wirkstoffe zu bieten. Die Daten wurden in Fachbüchern und Publikationen gesammelt, sortiert und nach kritischer Beurteilung in die verschiedenen Rubriken der Datenbank eingegeben. Jede Aussage ist mit der entsprechenden Literaturreferenz verknüpft, so dass der Benutzer jederzeit die Angaben verifizieren kann. Die Informationen auf dieser Datenbank sind über das Internet unter <http://www.clinipharm.ch> zeit- und ortsunabhängig abrufbar.

Neben einem allgemeinen Teil, welcher die Wirkstoffgruppe der Cephalosporine als Ganzes beschreibt, wurden folgende Substanzen berücksichtigt:

- Cephalosporine der 1. Generation: *Cefacetril*, *Cefadroxil*, *Cefalexin*, Cefalotin, *Cefapirin*, Cefazolin
- Cephalosporine der 2. Generation: Cefotetan, Cefoxitin
- Cephalosporine der 3. Generation: Cefixim, *Cefoperazon*, Cefotaxim, Ceftriaxon, *Ceftiofur*
- Cephalosporine der 4. Generation: Cefepim, *Cefquinom*

Die *kursiv* gedruckten Wirkstoffe sind in veterinärmedizinischen Präparaten enthalten, die in der Schweiz zugelassen sind.

## **3 Material**

### **3.1 Hardware**

#### **Workstation**

|                     |                                       |
|---------------------|---------------------------------------|
| Miditower:          | Intel Pentium IV, 2.8 GHz, 1 GB RAM   |
| Betriebssystem:     | Microsoft Windows XP Professional SP2 |
| Netzwerkprotokolle: | IPX, TCP/IP                           |

#### **Projektserver CliniPharm**

|                           |  |
|---------------------------|--|
| IBM eServer, xSeries 220: | Intel Pentium III, 800 MHz, 512 MB RAM |
| Betriebssystem:           | Novell Netware 6.5 SP5                 |
| Netzwerkprotokolle:       | IPX, TCP/IP, NFS, AFP                  |

#### **Drucker**

Tektronix Phaser 740 Plus  
Xerox N2125 DP  
Xerox Phaser 8200 DP

### **3.2 Software**

Microsoft Office 2003 SP2  
PARADOX 4.5 für DOS  
Firefox 1.5  
Microsoft Internet Explorer 6.0

### **3.3 Literaturdatenbanken**

#### **PubMed**

U.S. National Library of Medicine, 8600 Rockville Pike, Bethesda, MD 20894  
Internetadresse: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/>

#### **OVID**

OVID Technologies, Inc. New York  
Datenbank des Rechenzentrums der Universität Zürich  
Internetadresse: <http://www.hbi.unizh.ch/ovidlogin.html>

## **4 Methoden der Datenverarbeitung**

### **4.1 Auswahlkriterien der Wirkstoffe**

In der Literatur erfolgt eine Einteilung der Cephalosporine anhand ihres Wirkungsspektrums in drei bis vier Generationen. Durch Veränderung und Austausch der Seitenketten an der Grundsubstanz Cephalosporin C, wurden mit der Zeit neue Wirkstoffe hergestellt, einige auch speziell für die Veterinärmedizin. Viele Substanzen wurden schon bald nach der Entwicklung wieder verworfen beziehungsweise verändert, wodurch eine sehr umfangreiche Wirkstoffgruppe entstand. Aus einer Liste mit allen in der Literatur gefundenen Cephalosporinen wurden diejenigen Wirkstoffe ausgewählt, deren Anwendung in der Veterinärmedizin in mindestens einer der folgenden Quellen erwähnt wird:

- Tierarzneimittelkompendium der Schweiz
- Plumb: Veterinary Drug Handbook
- EMEA, European Agency for the Evaluation of Medicinal Products - Veterinary Medicinal Products
- Löscher, Ungemach, Kroker: Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren
- PubMed

### **4.2 Datenerhebung**

In Fachbüchern und Publikationen wurde nach geeigneter Literatur zu den gewählten Wirkstoffen gesucht. Bei den Fachbüchern wurden einerseits Fachbücher aus dem Bereich der allgemeinen und speziellen Pharmakologie ausgewählt und andererseits solche aus der klinischen Veterinärmedizin, aus denen vor allem Angaben zu speziellen Dosierungen und Indikationen entnommen werden konnten. Die Datensuche in Publikationen erfolgte mit Hilfe der zwei Internet-Literaturdatenbanken PubMed und OVID. Bei dieser Dissertation wurden nur Publikationen in englischer und deutscher Sprache berücksichtigt. Die Angaben zu chemischen Eigenschaften wurden unter anderem dem Merck Index und der Internetdatenbank Chemfinder (<http://www.chemfinder.com>) entnommen.

### **4.3 Extraktion und Evaluation der Daten**

Die veterinärmedizinisch bedeutsamen Informationen wurden aus der gesammelten Literatur extrahiert und nach klinischer Relevanz kritisch bewertet. Alle Daten wurden in eine der folgenden Rubriken eingeordnet:

- Chemische Eigenschaften
- Pharmakologie
- Pharmakokinetik
- Indikationen
- Dosierungen
- Kontraindikationen
- Unerwünschte Wirkungen
- Toxizität
- Interaktionen

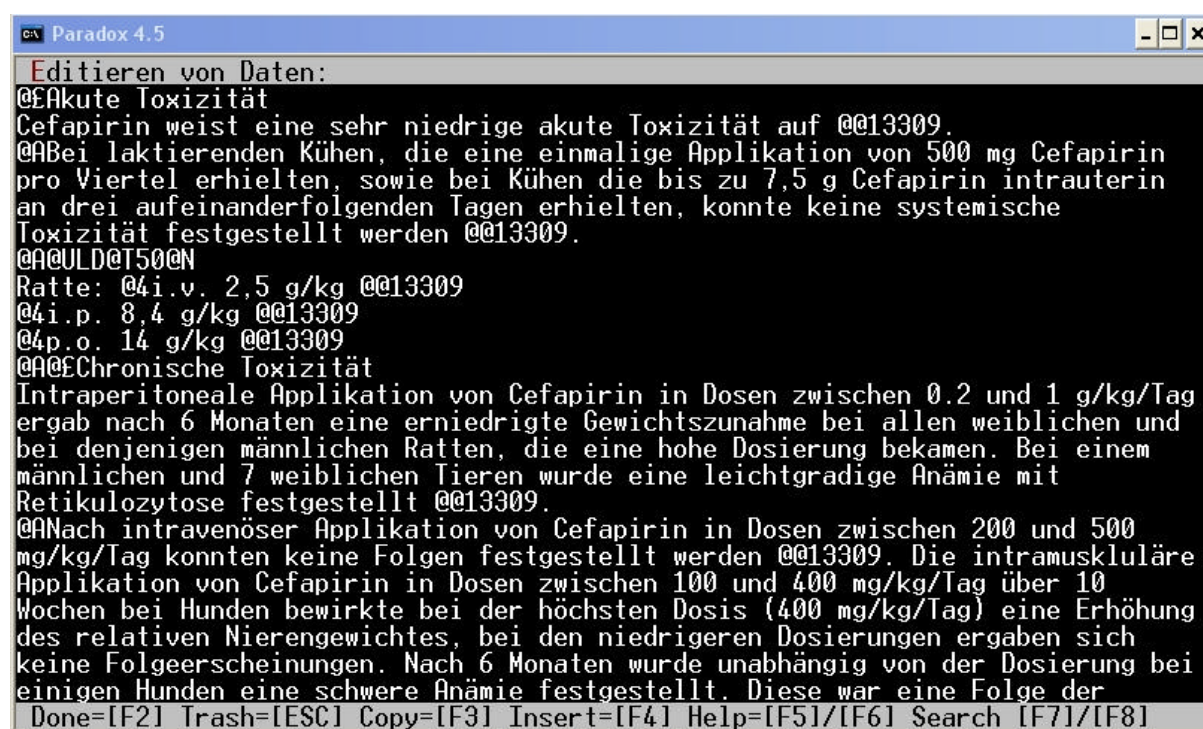
Aussagen, die wiederholt vorkamen und somit eindeutige Schlussfolgerungen zuließen, wurden stärker gewichtet als Einzelarbeiten. Wenn für einen Wirkstoff nur wenige veterinärmedizinische Daten zur Verfügung standen, wurden auch die entsprechenden Daten aus humanmedizinischen Publikationen erfasst.

### **4.4 Aufbau der Literaturdatenbank**

Jede verwendete Publikation, beziehungsweise jedes Kapitel aus einem Fachbuch wurde in die Literaturdatenbank eingegeben, wo sie automatisch mit einer freien Referenznummer verknüpft wurde. Beim Erstellen des Textes musste nur diese Nummer eingegeben werden, im Text erscheint dann jedoch die Literaturreferenz als Link, über den der Benutzer die gesamte Literaturangabe inklusive Zusammenfassung (sofern verfügbar) erhält und so jede Aussage verifizieren kann.

## 4.5 Dateneingabe und Formatierung

Die ausgewählten Informationen zu den einzelnen Wirkstoffen wurden als Text in einem Word-Dokument gesammelt und später in die entsprechende Rubrik des Datenbankprogrammes „Paradox“ (Abbildung 1) übertragen. Bereits im Word-Dokument wurden spezielle Befehlssequenzen (Formatierungs-Tags) verwendet, um die verschiedenen Formatierungen wie Literaturreferenz, Titel, Abstände, Fettschrift, Hyperlinks etc. zu gewährleisten. Aus dem Paradox konnte der Text in ein HTML-Dokument (Abbildung 2) zur Ansicht auf der Website oder zu Korrekturzwecken in ein Word-Dokument (Abbildung 3) exportiert werden. Bei diesem Vorgang wurden die Formatierungs-Tags und die Verlinkung mit der Literaturreferenz ausgeführt.



**Abbildung 1** Beispiel eines im Datenbankprogramm „Paradox“ erfassten Textes mit Formatierungs-Tags. Dieser Text kann in ein HTML-Dokument (Abbildung 2) oder in ein Word-Dokument (Abbildung 3) exportiert werden

Bedeutung der Formatierungs-Tags:

- @£ erzeugt einen Titel
- @U erzeugt einen Untertitel
- @A erzeugt 4 Punkt Abstand vor dem entsprechenden Absatz
- @T Tiefstellen des Textes
- @N Normalschrift des Textes
- @@13309 Literaturreferenz

**Cefapirin - Toxizität**

**Akute Toxizität**

Cefapirin weist eine sehr niedrige akute Toxizität auf (EMA 2001d).

Bei laktierenden Kühen, die eine einmalige Applikation von 500 mg Cefapirin pro Viertel erhielten, sowie bei Kühen die bis zu 7,5 g Cefapirin intrauterin an drei aufeinanderfolgenden Tagen erhielten, konnte keine systemische Toxizität festgestellt werden (EMA 2001d).

**LD<sub>50</sub>**

Ratte: i.v. 2,5 g/kg (EMA 2001d)  
i.p. 8,4 g/kg (EMA 2001d)  
p.o. 14 g/kg (EMA 2001d)

**Chronische Toxizität**

Intraperitoneale Applikation von Cefapirin in Dosen zwischen 0,2 und 1 g/kg/Tag ergab nach 6 Monaten eine erniedrigte Gewichtszunahme bei allen weiblichen und bei denjenigen männlichen Ratten, die eine hohe Dosierung bekamen. Bei einem männlichen und 7 weiblichen Tieren wurde eine leichtgradige Anämie mit Retikulozytose festgestellt (EMA 2001d).

Nach intravenöser Applikation von Cefapirin in Dosen zwischen 200 und 500 mg/kg/Tag konnten keine Folgen festgestellt werden (EMA 2001d). Die intramuskuläre Applikation von Cefapirin in Dosen zwischen 100 und 400 mg/kg/Tag über 10 Wochen bei

**Abbildung 2** Der gleiche Text nun als exportiertes HTML-Dokument wie er mit einem Browser dargestellt wird. Die Befehlssequenzen wurden als entsprechende Formatierungen interpretiert.

## Toxizität

### Akute Toxizität

Cefapirin weist eine sehr niedrige akute Toxizität auf (EMA 2001d).

Bei laktierenden Kühen, die eine einmalige Applikation von 500 mg Cefapirin pro Viertel erhielten, sowie bei Kühen die bis zu 7,5 g Cefapirin intrauterin an drei aufeinanderfolgenden Tagen erhielten, konnte keine systemische Toxizität festgestellt werden (EMA 2001d).

LD<sub>50</sub>

Ratte: i.v. 2,5 g/kg (EMA 2001d)  
i.p. 8,4 g/kg (EMA 2001d)  
p.o. 14 g/kg (EMA 2001d)

### Chronische Toxizität

Intraperitoneale Applikation von Cefapirin in Dosen zwischen 0,2 und 1 g/kg/Tag ergab nach 6 Monaten eine erniedrigte Gewichtszunahme bei allen weiblichen und bei denjenigen männlichen Ratten, die eine hohe Dosierung bekamen. Bei einem männlichen und 7 weiblichen Tieren wurde eine leichtgradige Anämie mit Retikulozytose festgestellt (EMA 2001d).

Nach intravenöser Applikation von Cefapirin in Dosen zwischen 200 und 500 mg/kg/Tag konnten keine Folgen festgestellt werden (EMA 2001d). Die

**Abbildung 3** Der gleiche Text als Word-Dokument.

## Darstellung einer Literaturreferenz

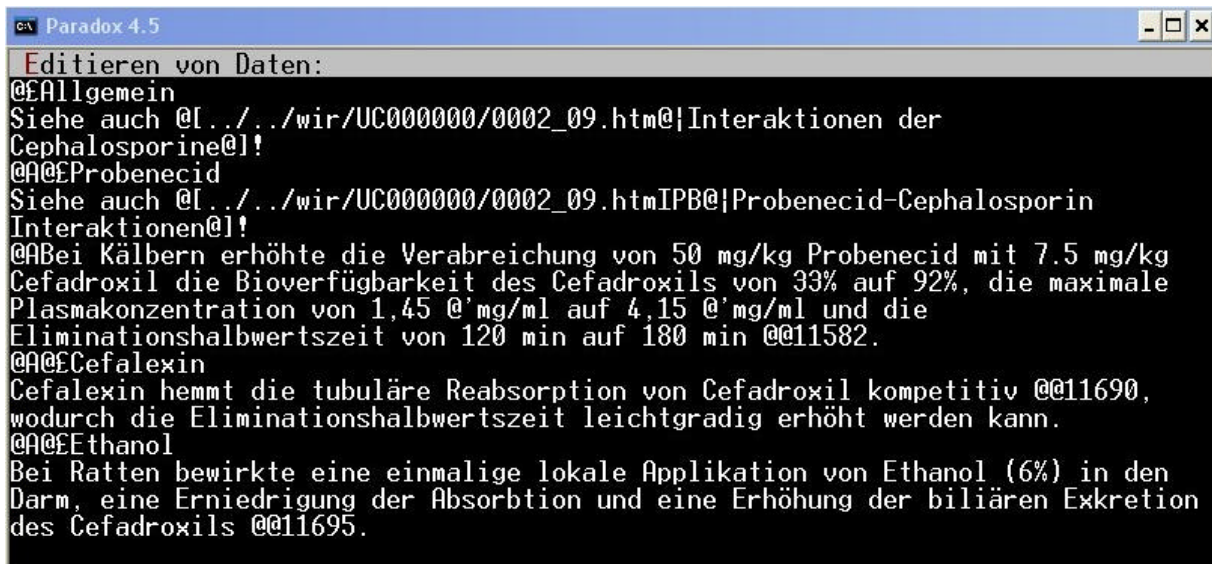
Die Literaturreferenz erscheint im HTML-Dokument als Link (*Abbildung 2*) und beinhaltet den Autor und das Erscheinungsjahr der Publikation. Durch Anklicken des Links (z.B. Emea 2001d) erhält man aus der Literaturlatenbank alle Angaben, wie Autor, Titel, Ausgabe und wenn vorhanden eine Zusammenfassung (*Abbildung 4*).



**Abbildung 4** Detaillierte Angaben zur Literaturreferenz

## Links in den Textfeldern

Eine Verlinkung mit anderen Wirkstoffen oder mit dem allgemeinen Teil der Cephalosporine konnte durch eine spezielle Befehlssequenz (*Abbildung 5*) erzeugt werden. Im HTML-Dokument erscheint dann der gewünschte Wortlaut als Link (*Abbildung 6*) und durch Anwählen kommt man direkt auf die entsprechende Seite.



**Abbildung 5** In der Datenbank wird für den Link die Befehlssequenz  
@[./../wir/UC000000/0002\_09.htm@|Interaktionen der Cephalosporine @]  
eingegeben



**clini**  
CliniPharm CliniTox

**Cefadroxil - Interaktionen**

CliniPharm  
Wirkstoffdaten

**Allgemein**  
Siehe auch Interaktionen der Cephalosporine!

**Probenecid**  
Siehe auch Probenecid-Cephalosporin Interaktionen!

**Indikationen**  
Bei Kälbern erhöhte die Verabreichung von 50 mg/kg Probenecid mit 7.5 mg/kg Cefadroxil die Bioverfügbarkeit des Cefadroxils von 33% auf 92%, die maximale Plasmakonzentration von 1,45 µg/ml auf 4,15 µg/ml und die Eliminationshalbwertszeit von 120 min auf 180 min (Soback 1987b).

**Kontraindikationen**  
**Cefalexin**  
Cefalexin hemmt die tubuläre Reabsorption von Cefadroxil kompetitiv (Granero 1994), wodurch die Eliminationshalbwertszeit leichtgradig erhöht werden kann.

**Interaktionen**  
**Ethanol**  
Bei Ratten bewirkte eine einmalige lokale Applikation von Ethanol (6%) in den Darm, eine Erniedrigung der Absorption und eine Erhöhung der biliären Exkretion des Cefadroxils (Barrio Lera 1991).

©2005 - Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie, Winterthurerstrasse 260, 8057 Zürich, Schweiz  
Es kann keinerlei Haftung für Ansprüche übernommen werden, die aus dieser Webseite erwachsen könnten.

**Abbildung 6** Nach dem Export des Textes in ein HTML-Dokument erscheint "Interaktionen der Cephalosporinen" als anwählbarer Link, der dann direkt zur Seite der Cephalosporine führt.

## 4.6 Eingabe von Dosierungsempfehlungen

Die Eingabe der Dosierungsempfehlungen erfolgt nach genau definierten Vorgaben (Abbildung 7 und 8), damit später eine multiparametrische Suche möglich ist. Die Vorlage umfasst folgende Parameter:

- Wirkstoffderivat
- Spezies
- Alter
- Applikationsart
- Geschlecht



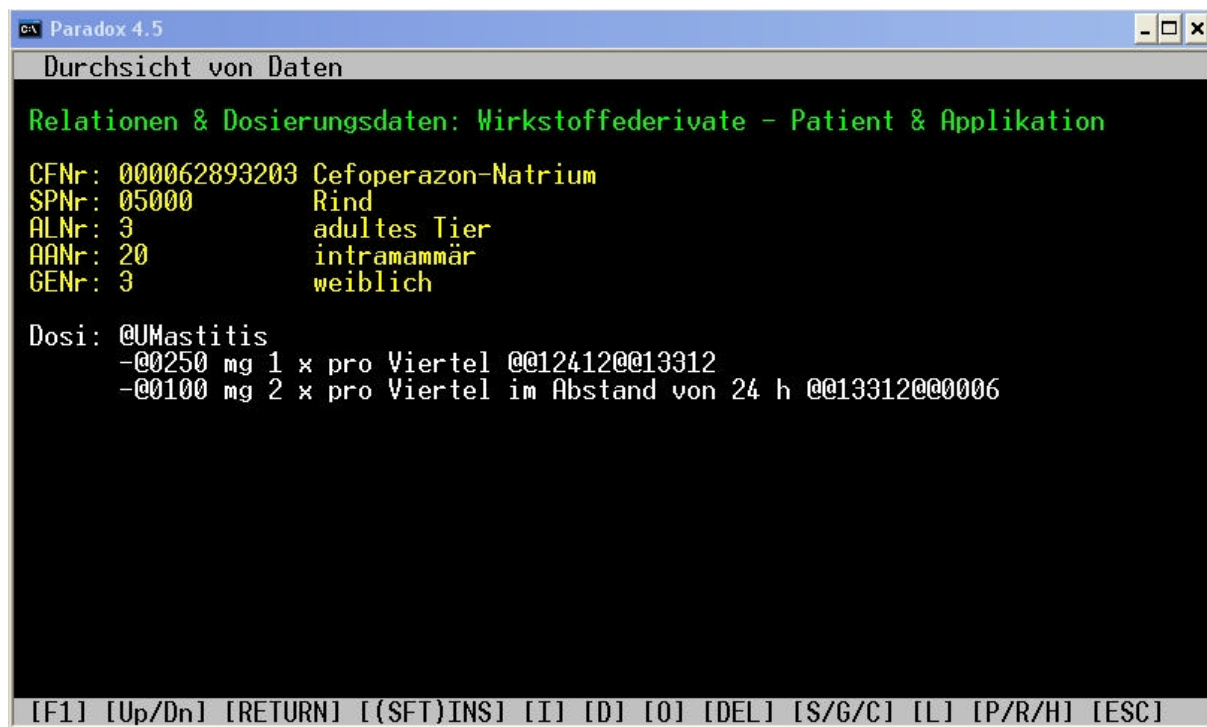


Abbildung 7 Spezielle Dosierungsangaben dargestellt in der Datenbank



Abbildung 8 Spezielle Dosierungsangaben dargestellt in einem HTML-Dokument

## 4.7 Eingabe therapeutischer Anwendungsmöglichkeiten

Die Einteilung der Wirkstoffe in therapeutische Gruppen wurde ebenfalls vorgenommen, um eine sinnvolle multiparametrische Suchfunktion zu gewährleisten. Bei allen Antibiotika wird als Anwendungsmöglichkeit „bakterielle Infektionen“ ausgewählt, so auch bei den Cephalosporinen. Als Unterrubriken dienen die verschiedenen Organsysteme.

## 4.8 Multiparametrische Suchfunktionen

Aufgrund der oben beschriebenen Eingabe der Dosierungen und der Zuordnung der Wirkstoffe zu therapeutischen Gruppen wird eine multiparametrische Suchfunktion (*Abbildung 9*) ermöglicht. Der Anwender kann somit nach einem oder mehreren der folgenden Parametern suchen:

- Therapeutische Einteilung
- Spezies
- Alter
- Geschlecht
- Applikationsart
- Wirkstoffklasse

## 5 Cephalosporine - Wirkstoffgrundlagen

Die Entdeckung der Wirkstoffgruppe der Cephalosporine erfolgte im Jahre 1948. Im Meer vor Sardinien wurde die Pilzart *Cephalosporium acremonium* gefunden, aus der die Substanzen Cephalosporin N, P und C isoliert werden konnten. Während Cephalosporin N und P keine klinische Bedeutung erlangten, bildet Cephalosporin C die Ausgangssubstanz der heute angewendeten Cephalosporine (Weinstein 1980).

Das Grundgerüst von Cephalosporin C ist die 7-Amino-Cephalosporansäure mit einem Betalaktamring als Kernstruktur; bei den Cephalosporinen ist es ein sechsgliedriger Dihydrothiazinring, im Unterschied zum fünfgliedrigen Thiazolidinring beim Penicillin (Kroker 2003d). Durch Austausch der beiden Seitenketten am C<sub>7</sub> und C<sub>3</sub> wurden mehrere Wirkstoffe entwickelt, die sich in der antibakteriellen Aktivität, der Betalaktamasestabilität, sowie in der Pharmakokinetik unterscheiden (Albert 1998).

Die Cephamycine werden aufgrund ähnlicher pharmakologischer Eigenschaften ebenfalls zu den Cephalosporinen gezählt (Plumb 2002; WHO 2005). Sie werden von *Streptomyces* spp. produziert (Plumb 2002) und unterscheiden sich von den Cephalosporinen durch eine Methoxygruppe an der 7-Alpha Position der Amino-Cephalosporansäure (Andersson 1978).

### 5.1 Einteilung der Cephalosporine

Die Cephalosporine werden nach ihrer in vitro Aktivität in vier verschiedene Gruppen, bzw. Generationen eingeteilt. Diese Generationen sind nicht immer ganz klar voneinander abzugrenzen, so findet man in der Literatur bei einigen Wirkstoffen unterschiedliche Generationszugehörigkeiten (Plumb 2002). Die Einteilung nach ATCvet gilt in dieser Dissertation als Referenz (WHO 2005). Nachfolgend die nach Generationen geordnete Auflistung aller in dieser Dissertation berücksichtigten Wirkstoffe:

#### Cephalosporine der ersten Generation

- Cefacetril
- Cefadroxil
- Cefalexin
- Cefalotin
- Cefapirin
- Cefazolin

#### Cephalosporine der zweiten Generation

- Cefotetan

- Cefoxitin

### **Cephalosporine der dritten Generation**

- Cefixim
- Cefoperazon
- Cefotaxim
- Ceftiofur
- Ceftriaxon

### **Cephalosporine der vierten Generation**

- Cefepim
- Cefquinom

## **5.2 Wirkungsmechanismus**

Die Wirkung der Cephalosporine erfolgt, wie bei allen Betalaktamantibiotika, über eine Hemmung der bakteriellen Zellwandsynthese (Plumb 2002). Sie binden an sogenannte Penicillin-bindende Proteine (PbP), die sich auf der inneren Bakterienmembran befinden. PbP sind eine heterogene Gruppe von Enzymen mit unterschiedlichen Funktionen, unter anderem katalysieren sie durch die Verknüpfung der Peptidoglykanketten den letzten Schritt der Zellwandsynthese oder können als Autolysine das Absterben der Bakterien herbeiführen. Die Bindung von Betalaktamantibiotika an die PbP bewirkt eine osmotische Instabilität der Zellwand gefolgt von einer Bakteriolyse. Um diese PbP zu erreichen, muss aber das Antibiotikum zuerst die bakterielle Zellwand überwinden (Kroker 2003d). Die dicke Mureinschicht grampositiver Bakterien ist für kleine Moleküle wie die Cephalosporine leicht penetrierbar. Die komplizierter aufgebaute Zellwand gramnegativer Bakterien mit äußerer Membran aus Lipopolysacchariden und Lipoproteinen erlaubt den Durchtritt nur durch sogenannte Porine, die aufgrund ihrer negativen Ladung hauptsächlich für positiv geladene Cephalosporine durchgängig sind (Molavi 1991).

## **5.3 Pharmakologie**

### **5.3.1 Cephalosporine der ersten Generation**

Die Cephalosporine der ersten Generation haben ein sehr einheitliches Wirkungsspektrum, ein Sensitivitäts-Test ist deshalb für alle Wirkstoffe in dieser Generation gültig (Plumb 2002). Sie zeigen eine ausgezeichnete Aktivität gegenüber grampositiven Bakterien; gegenüber gramnegativen Bakterien ist ihre Wirksamkeit

jedoch eingeschränkt (Plumb 2002; Molavi 1991; Williams 1988b).

Sehr gut empfindlich sind Staphylokokken inklusive *Staphylococcus aureus* und Penicillinase-bildende Stämme (Molavi 1991; Klein 1995; Williams 1988b). Streptokokken sind hoch empfindlich (Weinstein 1980; Molavi 1991), insbesondere *Streptococcus equi*, *Strept. pyogenes*, *Strept. pneumoniae* (Weinstein 1980) und *Strept. suis* (Silley 1988a).

Corynebakterien sind im Allgemeinen ebenfalls empfindlich (Plumb 2002; Weinstein 1980), mit der wichtigen Ausnahme von *Rhodococcus* (*Corynebacterium*) *equi* (Plumb 2002).

Gegenüber gramnegativen Bakterien haben die Cephalosporine der ersten Generation ein sehr enges Aktivitätsspektrum: *Klebsiella* spp., *Proteus mirabilis*, die meisten Stämme von *E. coli*, *Citrobacter diversus* (Molavi 1991) und viele *Salmonella* spp. sind empfindlich (Weinstein 1980).

Folgende Anaerobier sind in der Regel empfindlich: Clostridien inklusive *Clostridium perfringens*, *Fusobacterium* spp., *Bacteroides* spp. (ausser *Bacteroides fragilis*) (Molavi 1991; Klein 1995) und *Actinomyces* spp. (Weinstein 1980).

Die Cephalosporine der ersten Generation sind in der Regel inaktiv gegenüber folgenden Erregern: Methicillin-resistente Staphylokokken, Enterokokken, *Haemophilus influenzae*, *Bacillus fragilis*, *Serratia* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, sowie Indol-positiven *Proteus* und einigen *Citrobacter* Stämmen (Molavi 1991; Klein 1995).

### 5.3.2 Cephalosporine der zweiten Generation

Die Cephalosporine der zweiten Generation weisen ein breiteres Wirkungsspektrum auf, welches viele gramnegative Bakterien einschliesst (Williams 1988b). Das Aktivitätsspektrum dieser Generation variiert stark zwischen den verschiedenen Substanzen, so dass ein Antibiogramm mit dem gewünschten Wirkstoff zwingend erfolgen muss.

Die Aktivität gegenüber grampositiven Bakterien ist im Vergleich zu den Cephalosporinen der ersten Generation etwas schwächer, dafür sind viele gramnegative Bakterien wie *Haemophilus* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. und sogar *Bacteroides fragilis* sehr gut empfindlich (Klein 1995). Eine sehr gute Empfindlichkeit weist auch *Fusobacterium necrophorum* auf (Phillips 1983).

Bei einigen opportunistischen Enterobacteriaceae muss mit etwas schwächerer Empfindlichkeit gerechnet werden, zum Beispiel bei *Enterobacter agglomerans*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Morganella morganii*, sowie zum Teil bei *Serratia marcescens* und *Citrobacter freundii* (Barry 1987).

*Pseudomonas aeruginosa* hingegen ist schlecht empfindlich oder sogar resistent (Phillips 1983).

### 5.3.3 Cephalosporine der dritten Generation

Auch in dieser Gruppe gibt es relativ grosse Unterschiede im Wirkungsspektrum der einzelnen Wirkstoffe, so dass vor Therapiebeginn ein Sensitivitätstest (mit dem gewünschten Wirkstoff) immer empfehlenswert ist (Plumb 2002). Die hervorragende Wirksamkeit gegenüber gramnegativen Bakterien geht einher mit einem leichten Aktivitätsverlust gegenüber grampositiven Erregern (Plumb 2002; Weinstein 1980), wobei die Streptokokken meistens empfindlicher sind als die Staphylokokken (Fritsche 2003; Kamimura 1984).

Die Enterobacteriaceae sind sehr gut empfindlich, inklusive *Haemophilus influenzae*, *Citrobacter* spp., *Acinetobacter* spp., *Morganella* spp., *Providencia* spp. und *Serratia* spp. (Williams 1988b).

Einige Cephalosporine dieser Generation sind gegenüber Pseudomonaden aktiv (Kroker 2002b; Williams 1988b); wobei die Wirksamkeit gegenüber *Pseudomonas aeruginosa* in vitro stark variiert und in vivo oft enttäuschend ist (Plumb 2002).

### 5.3.4 Cephalosporine der vierten Generation

Die Cephalosporine der vierten Generation werden in der Veterinärmedizin noch nicht sehr lange eingesetzt (Kroker 2003d). Sie weisen ein relativ breites Wirkungsspektrum auf, mit ausgezeichneter Aktivität gegenüber gramnegativen Bakterien und Streptokokken. Die Aktivität gegenüber Staphylokokken ist etwas schwächer (Klein 1995), sie sind jedoch meist empfindlich inklusive Methicillin-resistente Stämme. Enterokokken sind hingegen nur teilweise empfindlich oder sogar resistent (Bell 2001), ebenso *Clostridium* spp. und *Listeria monocytogenes* (Neu 1993).

Die Wirkung gegenüber gramnegativen Aerobiern ist infolge des ausgezeichneten Penetrationsvermögens und der erhöhten Stabilität gegenüber Betalaktamasen sehr gut (Klein 1995).

### 5.3.5 Wichtige Effekte der Cephalosporine

#### Inoculum-Effekt

Die Grösse eines getesteten Inoculums, das heisst die Anzahl Bakterien in vitro, hat einen starken Einfluss auf die minimale Hemmstoffkonzentration (MIC) von Betalaktamantibiotika. Zwei Hypothesen versuchen den sogenannten Inoculum-Effekt zu erklären: erstens die Inhibition der Antibiotika durch Betalaktamasen und zweitens die Bildung von filamentösen Formveränderungen, die nach Abnahme der Antibiotikakonzentration mit einem erneuten Wachstum einhergehen können. Der Inoculum-Effekt ist von klinischer Bedeutung, weil er eine mögliche Erklärung liefert, wenn ein Antibiotikum, trotz nachgewiesener Empfindlichkeit des Erregers, nicht wirkt. Der Inoculum-Effekt bekräftigt die Forderung einiger Autoren, die Sensibilität bei verschiedenen Konzentrationen zu testen (Goldstein 1991).

#### Postantibiotischer Effekt

Der postantibiotische Effekt (PAE) tritt bei verschiedenen Betalaktamantibiotika auf, und bezeichnet die anhaltende Hemmung des Bakterienwachstums nach Entfernung des Antibiotikums (Rubinstein 1992; Hanberger 1992). Die Voraussetzungen, damit dieser Effekt auftritt, sind unter anderem: eine gute Empfindlichkeit des Pathogens gegenüber dem gewählten Antibiotikum, eine möglichst lang über der minimalen Hemmstoffkonzentration (MIC) anhaltende Antibiotikakonzentration am Infektionsort, ein Antibiotikum, das in niedrigen Konzentrationen keine starke Resistenz-induzierende Wirkung zeigt und ein immunkompetenter Patient. Der postantibiotische Effekt kann bewirken, dass sich die Therapieintervalle vergrössern, wodurch Kosten und Nebenwirkungen bei gleichem Erfolg abnehmen (Rubinstein 1992). Ausgeprägte PAE gehen bei Cephalosporinen meist mit einer Bildung von Spheroblasten einher, während schwache PAE (< 1 h) mit der Bildung von Filamentformen einhergehen (Hanberger 1992).

### 5.3.6 Resistenzen

Drei verschiedene Faktoren sind für die Empfindlichkeit der Bakterien gegenüber Betalaktamantibiotika verantwortlich: die Produktion von Betalaktamasen, die Permeabilität der Zellwand und die Affinität des Wirkstoffes zu den Penicillin-bindenden Proteinen (Molavi 1991).

#### Betalaktamasen

Betalaktamasen sind bakterielle Enzyme, die den Betalaktamring hydrolysieren und so das Antibiotikum inaktivieren. Die Produktion dieser Betalaktamasen kann chromosomal- oder plasmid-bedingt sein (Neu 1987c). Die chromosomal-bedingte

Resistenz ist artspezifisch; sie kann zufällig genetisch festgelegt sein (ohne vorherigem Kontakt zu Antibiotika) oder sich bei der Anwesenheit eines Antibiotikums durch Mutationen entwickeln. Die plasmid-bedingte Resistenz kann zwischen verschiedenen Bakterien übertragen werden und so zu einer raschen Verbreitung resistenter Bakterien führen (Vaden 2001).

Grampositive Bakterien sezernieren die Betalaktamasen extrazellulär, Gramnegative in den periplasmatischen Raum zwischen der äusseren Membran und der Zytoplasmamembran. Hier liegen sie strategisch optimal, um das Antibiotikum zu inaktivieren, bevor es mit den Penicillin-bindenden Proteinen (PbP) der Zytoplasmamembran eine Bindung eingehen kann (Molavi 1991; Goldberg 1987).

Die Betalaktamasen werden nach verschiedenen Kriterien eingeteilt (Bush 1995; Zygmunt 1992). Eine gebräuchliche Einteilung erfolgt nach der Molekularstruktur in die Gruppen A, B, C und D (Zygmunt 1992), andere Einteilungen erfolgen vor allem nach dem wichtigsten Substrat oder Inhibitor (Bush 1995). Die funktionelle Struktur für die Hydrolyse der Betalaktame ist ein Serin-Ester (Neu 1987c) oder ein Zinkion (Neu 1987c; Bush 1998).

Breitspektrumbetalaktamasen (ESBL) sind Betalaktamasen, die ein weites Spektrum an Betalaktamantibiotika hydrolysieren, Betalaktamaseinhibitoren (z.B. Clavulansäure) und Cefamycine jedoch nicht inaktivieren können. (Allen 2002a).

Beunruhigend ist das gehäufte Auftreten von speziellen ESBL-produzierenden Enterobacteriaceae, die weder durch Cefamycine noch durch Clavulansäure gehemmt werden können. Sie weisen zudem oft Resistenzen gegenüber verschiedenen anderen Antibiotika auf, was zu massiven Problemen in der Behandlung von Infektionen führen kann (Allen 2002a).

### **Penetration der Zellwand**

Die Zellwand grampositiver Bakterien besteht aus einer dicken Mureinschicht (Peptidoglykanschicht); diejenige gramnegativer Bakterien ist dagegen komplexer aufgebaut und besteht aus einer äusseren Membran aus Lipopolysacchariden und Lipoproteinen, gefolgt von einem periplasmatischen Raum, an den eine nur sehr dünne Mureinschicht anschliesst. Während die dicke Mureinschicht grampositiver Bakterien kein Hindernis für kleine Moleküle wie die Cephalosporine darstellt, ist im Gegensatz dazu die Zellwand gramnegativer Bakterien für Cephalosporin-Antibiotika nur durch Porine penetrierbar. Da die Porine eine negative Ladung aufweisen, ist der Durchtritt für positiv geladene Cephalosporine wesentlich einfacher (Molavi 1991).

Diese Porine können durch Mutationen verändert werden, wodurch die Penetrationsfähigkeit der Cephalosporine abnehmen und so zu Resistenzen führen kann (Kroker 2003d). Bei *Pseudomonas aeruginosa* sind die Porine der äusseren Zellmembran natürlicherweise für viele Cephalosporine praktisch nicht durchgängig, man spricht hier von einer natürlichen Resistenz (Molavi 1991).



## **Strukturelle Änderungen der Penicillin-bindenden Proteine (PbP)**

Die Wirkung der Betalaktamantibiotika erfolgt durch Interaktion mit den Penicillin-bindenden Proteinen (PbP), die sich in der bakteriellen Zytoplasmamembran befinden (Molavi 1991; Goldberg 1987).

Durch Mutationen kann die Struktur der PbP verändert sein, was zu einer deutlichen Abnahme ihrer Affinität zu den Cephalosporinen führen kann. Dies ist einer der wichtigsten Gründe für die Resistenz grampositiver Bakterien; ein bekanntes Beispiel sind die Methicillin-resistenten Staphylokokken (Molavi 1991).

## **5.4 Pharmakokinetik**

### **5.4.1 Absorption**

Die Absorption der Cephalosporine erfolgt sehr schnell, sei es nach oraler, intramuskulärer oder subkutaner Applikation. Die maximalen Serumkonzentrationen werden meist schon nach 1 – 2 Stunden erreicht (Plumb 2002).

### **5.4.2 Verteilung**

#### **Allgemein**

Nach intravenöser Verabreichung der Cephalosporine entspricht die Verteilung im Körper meist einem offenen Zweikompartiment-Modell (Vaden 2001).

Der Verteilungsraum der Cephalosporine entspricht in etwa dem Extrazellulärraum, da sie infolge ihrer geringen Lipidlöslichkeit bzw. ihrer hohen Polarität praktisch nicht in die Zellen eindringen können (Stahlmann 2001; Bergan 1987).

Die Cephalosporine verteilen sich rasch in den verschiedenen Geweben und Körperflüssigkeiten, vor allem aber in den Knochen, in der Lunge sowie in Perikard- und Synovialflüssigkeiten, ausserdem können sehr hohe Spiegel im Urin gemessen werden. Im Pankreas erreichen einige Wirkstoffe therapeutische Konzentrationen, ebenso in der Gallenblase, sofern keine Gallengangsobstruktion vorliegt (Plumb 2002; Nightingale 1975).

#### **Cerebrospinalflüssigkeit**

Die Penetrationsfähigkeit der Cephalosporine durch die Bluthirnschranke ist abhängig von zwei Faktoren: der Lipophilität und der Plasmaproteinbindung des Wirkstoffes. Die Diffusion in die Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) in Abhängigkeit der Lipophilität entspricht einer parabelförmigen Kurve, bei welcher die Diffusion nicht bei maximaler, sondern bei mittlerer Lipophilität am grössten ist (Radouane 1996).

Die Cephalosporine der ersten und zweiten Generation erreichen in der CSF keine therapeutischen Konzentrationen, nicht einmal bei Meningitis (Plumb 2002).

Cephalosporine der 3. und 4. Generation werden hingegen nach parenteraler Applikation in der CSF von Patienten mit Meningitis nachgewiesen und sind deshalb auch für diese Indikation therapeutisch einsetzbar (Plumb 2002; Molavi 1991).

### **Penetration durch die Plazentaschranke und in die Milch**

Cephalosporine können die Plazentaschranke überwinden und sich im fetalen Blut anreichern; die Konzentrationen im fetalen Blut können bis zu 120%, der maternalen Serumkonzentration betragen. In geringen Konzentrationen können Cephalosporine ausserdem in die Milch gelangen (Plumb 2002).

### **5.4.3 Metabolismus**

Cephalosporine werden in der Leber, und zum Teil auch in anderen Geweben wie Lunge und Nieren, durch spezifische Esterasen deazetyliert oder hydrolisiert (Bergan 1987). Die resultierenden Metaboliten sind meist noch zu einem geringen Teil antibakteriell wirksam (Plumb 2002; Jones 1984a); sie zeigen zudem oft eine synergistische Wirkung zusammen mit der Muttersubstanz und scheinen somit in vivo eine wichtige Funktion zu haben (Jones 1989; Jones 1984a; Bergan 1987). Die Metaboliten erhöhen vermutlich die Stabilität gegenüber degradierenden Betalaktamasen, die Gewebepenetration sowie die Halbwertszeit der Muttersubstanz (Jones 1984a). Wirkstoffe, die metabolisiert werden, weisen dank dieser synergistischen Wirkung auch eine niedrigere Inzidenz von Superinfektionen auf (Jones 1989).

### **5.4.4 Elimination**

In der Elimination der Cephalosporine gibt es relativ grosse speziesspezifische, wie auch individuelle Unterschiede, die zu beachten sind. Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich über die Nieren, wobei in unterschiedlichem Anteil glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion bzw. Resorption eine Rolle spielen (Plumb 2002; Bergan 1987). Bei herabgesetzter Nierenfunktion wird die Eliminationshalbwertszeit der Cephalosporine stark erhöht. Bei solchen Patienten besteht die Notwendigkeit, entweder das Therapieintervall zu verlängern und/oder die Dosis zu reduzieren (Andriole 1978). Die tubuläre Sekretion der Cephalosporine kann durch Probenecid kompetitiv gehemmt werden (Bergan 1987).

Bei einigen Cephalosporinen wird ein Teil des Wirkstoffes über die Gallenwege bzw. die Fäzes eliminiert. Diese Wirkstoffe werden in der Regel aber nicht aus dem Darm reabsorbiert und treten deshalb auch nicht in den enterohepatischen Kreislauf ein (Bergan 1987).

### **5.4.5 Plasmaproteinbindung**

Die verschiedenen Cephalosporine binden in unterschiedlichem Masse (20 - 85%)

an Plasmaproteine (Bergan 1987). Bei einigen Tierarten ist die Plasmaproteinbindung konzentrationsabhängig, was aber im Bereich der therapeutischen Dosierung ohne Relevanz ist (Bialer 1987b). Der freie (nicht Protein-gebundene) Anteil im Blut befindet sich im Gleichgewicht mit der Konzentration im Gewebe (Bergan 1987). Der gebundene Anteil hingegen kann den Intravasalraum nicht verlassen und ist antibakteriell nicht wirksam, dafür wirkt er als eine Art temporäres Reservoir und hat einen Einfluss auf die Halbwertszeit (Andersson 1978).

## **5.5 Indikationen der Cephalosporine**

### **5.5.1 Septikämie, Bakteriämie**

Cephalosporine sind zur Therapie einer Septikämie mit empfindlichen Erregern gut geeignet (Kroker 2003d). Bei septikämischen Patienten sollte initial nie die orale Applikationsform zum Einsatz kommen, da die Aufnahme durch die nötigen Absorptionsschritte zu stark verzögert ist (Plumb 2002).

### **5.5.2 Hautinfektionen, Pyodermien**

Infektionen der Haut können oft mit Cephalosporinen der ersten Generation sehr gut behandelt werden (Neu 1982; Nightingale 1975).

Bei Infektionen mit Enterobacteriaceae und/oder bei Mischinfektionen können Cephalosporine der dritten Generation gewählt werden (Neu 1982; Thomson 2003); sie stellen eine sehr gute Alternative zu den Aminoglykosiden dar (Neu 1982). Bei der Behandlung von Pyodermien ist eine genügend lange Therapiedauer von mindestens 3 Wochen und in sehr hartnäckigen Fällen sogar von 6 – 8 Wochen nötig (Demuth 2003).

### **5.5.3 Pneumonien**

Häufig beteiligte Mikroorganismen bei Pneumonien sind *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* und *Streptococcus* spp. Cephalosporine der ersten Generation sind hier das Mittel der Wahl (Neu 1982; Demuth 2003). Bei einer Beteiligung von *Haemophilus influenzae* sollten Cephalosporine der zweiten, dritten, oder sogar der vierten Generation eingesetzt werden (Molavi 1991).

### **5.5.4 Infektionen der Harnwege**

Cephalosporine sind aufgrund ihrer hohen Eliminationsrate über die Nieren sehr gut zur Behandlung von Harnwegsinfektionen geeignet. Cephalosporine der ersten Generation sind in der Regel sehr gut wirksam (Demuth 2003). In komplizierten Fällen, zum Beispiel im Zusammenhang mit nosokomialen Infektionen, Blasenkarzinomen oder Pyelonephritis, ist eine Therapie mit Cephalosporinen

ebenfalls sehr gut geeignet (Nightingale 1975), dabei kommen auch Cephalosporine der dritten Generation zum Einsatz (Molavi 1991; Neu 1982; Thomson 2003). In jedem Fall gilt auch hier, das Antibiotikum wenn immer möglich erst nach einem Antibiogramm einzusetzen (Wise 1978).

### **5.5.5 Osteomyelitis, Arthritis**

Die sehr gute Penetration sowohl ins Knochengewebe, wie auch in die Synovia machen Cephalosporine zu einer sehr wertvollen Wirkstoffgruppe in der Behandlung von Osteomyelitis und Arthritis. Die Cephalosporine der ersten Generation sind in den meisten Fällen das Mittel der Wahl (Neu 1982).

### **5.5.6 Abdominale Infektionen**

Peritoneale Infektionen nach Darmperforationen oder Operationen im Bereich des Gastrointestinaltraktes werden meist durch eine aerob-anaerobe Mischflora verursacht (Neu 1982). Cephalosporine der dritten Generation können hier als Alternative zur bewährten Gentamicin-Clindamycin-Kombination eingesetzt werden (Molavi 1991, Neu 1982).

Infektionen der Gallengänge können ebenfalls gut mit Cephalosporinen behandelt werden, eine wichtige Voraussetzung ist jedoch, dass keine Gallengangsobstruktion vorliegt, weil in diesem Fall die Konzentration von Cephalosporinen stark herabgesetzt ist (Molavi 1991).

### **5.5.7 Meningitis**

Einige Cephalosporine der dritten und vierten, jedoch nie von der ersten oder zweiten Generation, können zur Therapie von Meningitiden eingesetzt werden (Molavi 1991; Neu 1982; Neu 1987b).

Die Penetration von Cephalosporinen in die Cerebrospinalflüssigkeit hängt von der Lipidlöslichkeit, der Molekulargröße, den Effluxpumpen in den Kapillaren und im Plexus choroideus, der Proteinbindung und vom Grad der Entzündung ab (Andes 1998). Ganz wichtig ist in jedem Fall zu berücksichtigen, dass mit dem Abklingen der Entzündung die Durchgängigkeit der Blut-Hirnschranke für das Antibiotikum sehr schnell abnimmt (Graninger 1983).

### **5.5.8 Mastitis**

Die häufigsten Infektionserreger bei Mastitiden der Kühe sind Streptokokken, insbesondere *Strept. uberis*, *Strept. dysgalactiae* und *Strept. agalactiae*, Staphylokokken inklusive *Staph. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* und *Pseudomonas aeruginosa* (Guerin-Faubleee 2003). Verschiedene Wirkstoffe der ersten, dritten und vierten Generation sind als intramammär anwendbare Präparate zur Behandlung von Mastitiden oder zur Infektionsprophylaxe beim Trockenstellen

erhältlich (Demuth 2003; Thomson 2003; EMEA 1996c; EMEA 1999j).

Bei akuten Mastitiden mit gestörtem Allgemeinbefinden können Cephalosporine, zusätzlich zur intramammären Applikation, auch parenteral angewendet werden (Demuth 2003).

### **5.5.9 Prophylaxe postoperativer Infektionen**

Oft werden Cephalosporine prophylaktisch eingesetzt, um postoperative Wundinfektionen zu verhindern, zum Beispiel bei Operationen an den Herzklappen, beim Einsetzen von Herzschrittmachern sowie beim Einsetzen von orthopädischen Prothesen und Osteosynthesen. Da bei diesen Operationen die möglichen Infektionen fast ausschliesslich durch Staphylokokken verursacht werden, sind Cephalosporine der ersten Generation zur Prophylaxe bestens geeignet (Effler 1982).

Cephalosporine der zweiten und dritten Generation sind nur bei Operationen am Magen-Darmtrakt sowie bei anderen chirurgischen Eingriffen, bei denen mit Komplikationen durch anaerobe Erreger gerechnet werden muss, anzuwenden (Molavi 1991; Neu 1982).

## **5.6 Kontraindikationen**

### **5.6.1 Hypersensitivität**

Cephalosporine sollen bei bekannter Hypersensitivität gegen diese Wirkstoffgruppe nicht verwendet werden. Da Kreuzreaktionen vorkommen können, sollten sie auch bei Allergien gegen andere Betalaktam-Antibiotika (Penicillin und Derivate) nur mit grösster Vorsicht und strenger Indikation eingesetzt werden (Plumb 2002; Kroker 2002b). Die Häufigkeit der Kreuzreaktionen ist allerdings laut Studien aus der Humanmedizin mit 5 - 10% relativ selten (Molavi 1991).

### **5.6.2 Gravidität**

Cephalosporine können die Plazentaschranke überwinden. Es gibt keine Berichte über teratogene Effekte, die Sicherheit einer Anwendung während der Trächtigkeit wurde jedoch nicht wissenschaftlich überprüft (Plumb 2002). Aufgrund der geringen Toxizität von Cephalosporinen wird das Risiko einer Therapie während der Trächtigkeit häufig in Kauf genommen (Molavi 1991).

### **5.6.3 Nierenfunktionsstörung**

Cephalosporine können, wenn auch bei normaler Dosierung sehr selten, nephrotoxisch wirken und sollten deshalb bei Patienten mit Nierenerkrankungen nur sehr vorsichtig, idealerweise unter Kontrolle der Laborwerte eingesetzt werden (Plumb 2002). Ausserdem wird die Halbwertszeit durch eine verminderte Nierenfunk-

tion verlängert und erfordert daher eine Anpassung der Dosis bzw. des Dosierungsintervalles (Molavi 1991).

#### **5.6.4 Schwerwiegende Leberveränderung**

Bei starken Leberveränderungen kann die Metabolisierung einiger Cephalosporine vermindert sein, wodurch das entsprechende Risiko einer Kumulation entsteht (Thomson 2003).

#### **5.6.5 Kaninchen und kleine Nager**

Cephalosporine können bei Kaninchen und kleinen Nagetieren die Darmflora zerstören, vor allem wenn sie peroral und in hohen Dosen appliziert werden. Sie sind deshalb bei diesen Tierarten strengstens kontraindiziert (Thomson 2003).

### **5.7 Unerwünschte Wirkungen**

#### **5.7.1 Lokale Nebenwirkungen**

Die intramuskuläre Injektion von Cephalosporinen kann Schmerzen verursachen (Correa Lima 1974). Es wird empfohlen als Lösungsmittel Lidocain zu verwenden, um die Injektionsschmerzen zu reduzieren (Correa Lima 1974; Maurice 1974). Lidocain hat keinen Einfluss auf den antibakteriellen Effekt, die Stabilität oder die Kinetik von Cephalosporinen (Maurice 1974). Sterile Abszesse oder andere lokale Gewebereaktionen sind möglich, aber selten (Plumb 2002; Weinstein 1980). Auch die intravenöse Injektion kann schmerzhaft sein. Eine korrekte und vor allem langsame Injektionstechnik kann diese Schmerzen verhindern oder zumindest vermindern (Maurice 1974). Nach intravenöser Applikation können Thrombophlebitiden vorkommen (Meguro 1980).

#### **5.7.2 Hypersensitivität**

Allergische Reaktionen mit Urtikaria, Fieber, Lymphadenopathie bis hin zu einem anaphylaktischen Schock sind bei bis zu 3% der Patienten möglich (Plumb 2002; Klein 1995). Lebensbedrohliche anaphylaktische Reaktionen sind jedoch sehr selten. Weniger als 10% aller Patienten mit einer Allergie gegenüber Penicillinen entwickeln auch eine Hypersensitivität gegenüber Cephalosporinen (Norrby 1987).

### **5.7.3 Blutbildveränderungen**

#### **Eosinophilie**

Bei etwa 4% aller mit Cephalosporinen behandelten Patienten findet man eine Eosinophilie. Diese kann eine allergische Reaktion auf den Wirkstoff darstellen oder mit grösserer Wahrscheinlichkeit an der Abheilung einer Infektion liegen, welche in der Regel mit einer Eosinophilie einhergeht. Ausserdem findet man bei Erkrankungen von Geweben mit vielen Mastzellen, wie zum Beispiel der Haut, der Lunge oder den weiblichen Geschlechtsorganen eine Eosinophilie, da die eosinophilen Granulozyten das von den Mastzellen produzierte Histamin neutralisieren können. Es ist also möglich, dass die Eosinophilie schon vor der Therapie vorhanden war (Norrby 1987).

#### **Neutropenie**

Neutropenie tritt eher selten auf: weniger als 1% der Patienten, die Cephalosporine erhalten, entwickeln diese Nebenwirkung (Norrby 1987). Die Anzahl neutrophiler Granulozyten ist in den meisten Fällen nur leichtgradig reduziert und die Veränderung verschwindet nach Therapieende rasch. Die Ätiologie der Neutropenie ist nicht bekannt, es wird jedoch auch hier ein immunologischer Vorgang vermutet (Norrby 1987, Plumb 2002).

#### **Hypoprothrombinämie und Thrombozytopenie**

Cephalosporine mit einer N-Methylthiotetrazol (NMTT)- oder einer Methylthiotetrazol (MTT)-Seitenkette, wie Cefoperazon, Cefotetan und Cefamandol haben häufiger (bis 8%) eine Hypoprothrombinämie zur Folge, da die MTT-Seitenkette mit dem Vitamin K-Metabolismus interagiert; folgende 3 Mechanismen können dabei eine Rolle spielen:

- eine Veränderungen der intestinalen Mikroflora durch über die Gallenwege ausgeschiedenes Antibiotikum, wodurch die bakterielle Vitamin K1-Produktion vermindert wird (Angaran 1987)
- eine Hemmung der Vitamin K Epoxid-Reduktase, welche Vitamin K1 regeneriert (Angaran 1987)
- eine Hemmung des Carboxylierungs-Prozesses, welcher für die Transformierung verschiedener Gerinnungsfaktoren in ihre aktive Form wichtig ist (Klein 1995; Neu 1982).

Die Blutungszeit kann signifikant verlängert sein, was vor allem bei Patienten mit DIC oder ähnlichen Koagulopathien, schweren Hepatopathien und anderen Hämostasestörungen zu Komplikationen während und nach einer Operation führen

kann (Wilkens 1995). Auch eine prophylaktische Behandlung mit Gerinnungshemmern (z.B. Warfarin) kann zu stark verlängerten Prothrombinzeiten führen (Angaran 1987). Patienten mit Gastroenteropathien sind häufiger von diesen Nebenwirkungen betroffen (Sattler 1988); ebenso Patienten die parenteral ernährt werden, da sie kein Vitamin K über die Nahrung aufnehmen können und sich daher ohnehin schon in einer leichten Mangelsituation befinden. Prophylaktische Vitamin K-Gaben alle 3 Tage können bei schwerkranken Patienten diese Nebenwirkung verhindern (Klein 1995; Sattler 1988).

#### **5.7.4 Hepatotoxizität**

Bei einigen wenigen Patienten kam es zu gravierenden Leberveränderungen, die vermutlich immunbedingt waren (Norrby 1987).

#### **5.7.5 Nephrotoxizität**

Die Cephalosporine werden als potentiell nephrotoxisch eingestuft. Die nephrotoxische Reaktion bei Cephalosporinen manifestiert sich durch tubuläre Schäden bis hin zur Nekrose. In ganz seltenen Fällen wurde eine akute interstitielle Nephritis beschrieben (Norrby 1987).

Hohe Dosen, lange Therapiedauer, vorgeschädigte Nieren und gleichzeitige Applikation gewisser Medikamente wie Diuretika und Aminoglykoside stellen dabei Risikofaktoren dar (Norrby 1987; Plumb 2002).

#### **5.7.6 Gastrointestinaltrakt**

Diarrhoe und Nausea können bei allen Cephalosporinen vorkommen. Bei oraler Anwendung oder Wirkstoffen, die vermehrt über die Gallenwege ausgeschieden werden, ist die Inzidenz solcher Nebenwirkungen erhöht und beträgt 10 bis 17%, im Vergleich zu parenteral angewendeten Cephalosporinen, die eine Inzidenz von 3,5% aufweisen (Molavi 1991). Zunehmendes Alter und verminderte Nierenfunktion sind begünstigende Faktoren für das Auftreten von Durchfall. Cephalosporine können die Mikroflora im Darm verändern, indem sie viele gramnegative Anaerobier inaktivieren, worauf sich weniger empfindliche Bakterien (z. B. *Clostridium difficile*) wie auch Hefepilze (z. B. *Candida albicans*) stark vermehren und so zu einer Überwucherung des Darmes führen können (Norrby 1987).

Wie viele andere Antibiotika können auch Cephalosporine zu einer Antibiotika-assoziierten pseudomembranösen Colitis führen, welche durch Zytotoxine von *Clostridium difficile* verursacht wird (Norrby 1987; Neu 1982). Diese Störung der gastrointestinalen Mikroflora ist ein wichtiger Grund für die Kontraindikation von Cephalosporinen bei kleinen Nagern.



### **5.7.7 ZNS-Symptome – Epileptische Aktivität**

Einige Wirkstoffe aus der Klasse der Cephalosporine weisen eine gewisse konvulsive Aktivität auf, welche auf einer Hemmung des GABA-Systems beruht (De Sarro 1993; Sugimoto 2003; Schliamser 1991). Verschiedene Faktoren können die Entstehung von ZNS-Symptomen durch Cephalosporine fördern:

- Hohe Dosierung
- Niereninsuffizienz
- Koadministration von Medikamenten, welche die Nierenfunktion einschränken und/oder die Krampfschwelle senken.
- Erhöhte Durchlässigkeit der Bluthirnschranke
- Vorbestehende ZNS Erkrankungen, wie zum Beispiel ischämische Läsionen, Tumore, Trauma und epileptische Anfälle.
- Unterbrechung einer antikonvulsiven Therapie.
- Zunehmendes Alter
- Kompetitive Hemmung des Transportsystems, welches die Betalaktamantibiotika aus dem ZNS befördert.

## **5.8 Toxizität**

Cephalosporine weisen eine sehr geringe Toxizität auf. Die parenterale LD<sub>50</sub> beträgt oft mehrere Gramm Wirkstoff pro Kilogramm Körpergewicht und die chronischen Toxizitätsstudien ergaben meist keine toxischen Effekte.

## **5.9 Interaktionen**

### **5.9.1 Antibiotika: Aminoglycoside, Penicilline, Chloramphenicol**

Gegenüber einigen Bakterien können Cephalosporine synergistische oder additive Aktivität entwickeln, wenn sie zusammen mit Aminoglykosiden, Penicillinen oder Chloramphenicol angewendet werden. Da Chloramphenicol zu den bakteriostatischen Antibiotika zählt, wird diese Kombination meistens nicht empfohlen (Plumb 2002). Die Kombination von Cephalosporinen mit anderen Betalaktamantibiotika kann je nach Keim und Wirkstoff synergistisch, additiv, gleichbleibend oder aber auch antagonistisch sein (Kuck 1981).

### **5.9.2 Probenecid**

Probenecid blockiert die tubuläre Sekretion von Cephalosporinen kompetitiv und beeinflusst so die Elimination sowie die Verteilung im Organismus (Bergan 1987; Juzwiak 1989). Die Folge sind erhöhte Serumspiegel und Gewebekonzentrationen sowie verlängerte Halbwertszeiten in Tierarten, bei denen die Cephalosporine zu einem grossen Teil über tubuläre Sekretion eliminiert werden (Bergan 1987; Juzwiak

1989; Thomson 2003). Dieser Effekt kann auch therapeutisch ausgenutzt werden, indem durch gleichzeitige perorale Applikation von Probenecid das Therapieintervall verlängert wird (Juzwiak 1989).

### **5.9.3 Gerinnungshemmer**

Gerinnungshemmer wie zum Beispiel Warfarin werden häufig eingesetzt, um thromboembolischen Komplikationen nach chirurgischen Eingriffen vorzubeugen. Viele Cephalosporine, vor allem diejenigen mit einer Methylthiotetrazol (MTT)- oder einer Methylthiadiazol (MTD)-Seitenkette können eine Hypoprothrombinämie verursachen. Bei einer Koadministration mit Gerinnungshemmern, kann ein Blutungsrisiko entstehen, welches durch Messung der Prothrombinzeit ersichtlich wird (Angaran 1984; Angaran 1987).

### **5.9.4 Laborwerte**

#### **Harnglukose**

Cephalosporine können zu falsch positiven Glucosewerten im Harn führen, wenn für den Test Kupfersulfat-Lösung benutzt wird. Glukosetests, die auf Glukoseoxidase basieren, sind nicht betroffen (Plumb 2002; Norrby 1987).

#### **Kreatinin**

Bei der Messmethode nach Jaffa bildet Pikrinsäure mit Kreatinin einen rötlichen Komplex, dessen Farbintensität gemessen wird. Cephalosporine können dabei fälschlicherweise zu erhöhten Serum- oder Urinkreatininwerten führen (Plumb 2002; Norrby 1987; Jacobs 1991b). Die systematische Messabweichung entsteht durch eine Interaktion von Methyl- und Methylengruppen der Cephalosporine mit der Pikrinsäure und ist speziesunabhängig (Jacobs 1991b).

#### **Positiver Coombstest**

Alle Cephalosporine können in etwa 3% der Fälle einen positiven direkten Coombstest zur Folge haben, der nicht mit einer Hämolyse einhergeht und nach Therapieende rasch reversibel ist. Eine klinisch signifikante Bedeutung wurde nicht festgestellt (Norrby 1987; Klein 1995; Neu 1996).

Hämolytische Anämien verursacht durch Cephalosporine sind eher selten, bei den wenigen beschriebenen Fällen wiesen die Patienten IgG Erythrozyten-Antikörper auf (Norrby 1987).

## 6 Resultate

### 6.1 Anwendung der Wirkstoffdatenbank

Die Homepage des Instituts für Veterinärpharmakologie und -toxikologie der Universität Zürich, unter <http://www.vetpharm.unizh.ch>, erlaubt den Zugriff auf die Daten der klinischen Pharmakologie und Toxikologie. Ausgehend von der Rubrik CliniPharm/CliniTox können die folgenden Teilbereiche erreicht werden: Tierarzneimittelkompendium, Wirkstoffdatenbank, Veterinärprodukte, Toxikologie/Giftpflanzen, Pharmacovigilance, Informationen zum Projekt und externe Links. Der Anwender kann über den Link „Wirkstoffdaten“ oder direkt über <http://www.clinipharm.ch> auf die Hauptseite der Wirkstoffdatenbank gelangen (*Abbildung 9*). Hier hat der Anwender nun verschiedene Möglichkeiten, um die Informationen über einen bestimmten Wirkstoff zu finden. Wenn der Name des Wirkstoffes bekannt ist, kann dieser direkt im Feld "Wirkstoff suchen" eingegeben werden. In der Datenbank sind auch Synonyme und die Namen der häufigsten Monopräparate eingegeben; dadurch wird gewährleistet, dass der Benutzer über verschiedene Suchbegriffe zum gewünschten Wirkstoff gelangt. Eine weitere Möglichkeit bieten die „Fertigen Listen“, in denen die Wirkstoffe alphabetisch oder nach der Wirkstoffklasse aufgelistet sind. Zusätzlich steht dem Anwender die multiparametrische Suche zu Verfügung, diese erlaubt eine Suche nach einer spezifischen Indikation, Spezies und/oder Alter des Patienten, einer bestimmten Applikationsart sowie nach der Wirkstoffklasse.

#### 6.1.1 Suche mittels direkter Eingabe des Wirkstoffnamens

Der Wirkstoffname oder auch nur ein Teil davon wird in das Datenfeld „Wirkstoff suchen“ eingegeben. Durch Anklicken des Feldes „Suchen“, gelangt der Anwender auf den gesuchten Wirkstoff, beziehungsweise auf eine Liste aller Wirkstoffe, die den eingegebenen Wortteil enthalten. Wird zum Beispiel der Wirkstoff Cefadroxil gesucht, kann „Cefa“ in das entsprechende Datenfeld unter der Überschrift "Wirkstoff suchen" eingegeben werden (*Abbildung 9*). Nach dem Anklicken des Feldes „Suchen“ erscheint eine Liste mit folgenden Substanzen: Cefacetril, Cefadroxil, Cefalexin, Cefalotin, Cefapirin und Cefazolin (*Abbildung 10*).



**Abbildung 9** Wirkstoffsuche mit direkter Eingabe von „cefa“



**Abbildung 10** Ergebnisse der Suche nach „cefa“

Durch Anklicken des gesuchten Wirkstoffes Cefadroxil, gelangt man direkt auf die erste Seite des Wirkstoffeintrages Cefadroxil (Abbildung 11) und findet dort alle Informationen zu dieser Substanz.



**Abbildung 11** Hauptseite der Wirkstoffdaten von Cefadroxil

### 6.1.2 Suche mittels alphabetischer Wirkstoffliste

Durch Anklicken des Links „Wirkstoffliste alphabetisch“ gelangt der Anwender auf die Seite der Wirk- und Inhaltsstoffe in alphabetischer Reihenfolge (*Abbildung 12*). Zur weiteren Auswahl steht die „gesamte Liste“, mit allen Wirkstoffen oder der Anfangsbuchstabe des gesuchten Wirkstoffes.



**Abbildung 12** Alphabetische Liste der Wirk- und Inhaltsstoffe

### 6.1.3 Suche mittels Wirkstoffklasse

Die Suche nach einem bestimmten Wirkstoff kann auch über die Wirkstoffklasse erfolgen. Dazu kann bei den „Fertigen Listen“ der Link „Liste der Wirkstoffklassen“ ausgewählt werden, worauf alle Wirkstoffklassen in alphabetischer Reihenfolge in einem neuen Fenster erscheinen (*Abbildung 13*). Durch Anklicken der gewünschten Wirkstoffklasse, zum Beispiel „Betalaktame - Cephalosporine“, erscheint eine Liste mit allen dazugehörigen Substanzen (*Abbildung 14*), aus denen der gesuchte Wirkstoff ausgewählt werden kann.



**Abbildung 13** Liste der Wirkstoffklassen in alphabetischer Reihenfolge



**Abbildung 14** Wirkstoffklasse der Cephalosporine

### 6.1.4 Multiparametrische Suche

Durch die multiparametrische Suchfunktion wird dem Anwender ein schnelles Auffinden der Wirkstoffe nach bestimmten vorgegebenen Kriterien ermöglicht. Die folgenden Suchparameter können einzeln oder in Kombination definiert werden:

- Therapeutische Einteilung
- Spezies
- Alter
- Geschlecht
- Applikationsart
- Wirkstoffklasse

#### Therapeutische Einteilung

Die Cephalosporine, welche im Rahmen dieser Dissertation bearbeitet wurden, sind in der therapeutischen Gruppe „Antibiotika-bakterielle Infektionen“ eingeteilt. Eine weitere Aufteilung innerhalb dieser Gruppe erfolgte nach Organen geordnet anhand der Indikationen.

#### Spezies

Die Wirkstoffsuche kann auf verschiedene Spezies eingeschränkt werden:

- Säuger: Haustiere (Katze, Hund, Pferd, Schwein, Rind, Schaf, Ziege)
- Säuger: Heim-, Zoo- und Wildtiere (Kaninchen, Maus, Ratte, Meerschweinchen, Chinchilla, Degu, Gerbil, Hamster, Igel, Hörnchen, Frettchen & Marder, Wildwiederkäuer, Wildschweine, Kameliden, Elefanten, Grosskatzen, Wildkaniden, Bären, Affen, Wale, Delphine und Tümmler)
- Reptilien und Amphibien (Schildkröten, Schlangen, Echsen, Amphibien)
- Vögel (Geflügel, Enten & Gänse, Tauben, Papageien & Sittiche, Sing- und Käfigvögel, Greifvögel)
- Fische und Insekten (Fische, Bienen)

Bei dieser Dissertation wurden die folgenden Tierarten berücksichtigt:

- Katze
- Hund
- Pferd
- Rind
- Schwein
- Schaf
- Ziege

- Kameliden (Lama und Alpaka)
- Wildwiederkäuer (Büffelkalb und Rothirsch)

**Alter**

Es kann zwischen neonatalen Tieren (Zeit um die Geburt bis 7. Lebenstag), Jungtieren und adulten Tieren unterschieden werden.

**Geschlecht**

Es kann nach dem weiblichen und männlichen Geschlecht gesucht werden. Das Geschlecht spielt, bei den in dieser Dissertation berücksichtigten Daten, nur eine untergeordnete Rolle, ausser bei Wirkstoffen mit Indikationen und Dosierungsangaben betreffend des weiblichen oder männlichen Genitaltraktes oder des Euters.

**Applikationsart**

Bei den Cephalosporinen kann nach folgenden Applikationsarten gesucht werden:

- oral
- intraartikulär
- intramammär
- intramuskulär
- intrauterin
- intravenös
- subkonjunktival
- subkutan

**Wirkstoffklasse**

Die Wirkstoffsuche kann auch aufgrund der Wirkstoffklasse eingegrenzt werden. Alle in dieser Dissertation bearbeiteten Substanzen gehören in die Klasse der Betalaktame mit der Untergruppe Cephalosporine. Weitere Untergruppen in dieser Klasse sind die Betalaktamasehemmer und die Penicilline.



## 6.2 Anwendungsbeispiele

### 6.2.1 Fall 1

#### Signalement

Kuh der Rasse Brownswiss, 5 Jahre

#### Fragestellung

Die Kuh hat ein deutlich erkennbares Panaritium, dem Landwirt ist schon am Vorabend die starke Schwellung aufgefallen und er hat den Fuss sofort gebadet. Schon am Telefon erkundigt sich der Landwirt nach einer Behandlung mit möglichst kurzer Absetzfristen auf die Milch. Die Tierärztin kennt das Präparat Excenel ohne Absetzfristen auf die Milch, sie ist aber unsicher, ob es für diese Indikation geeignet ist. Auf der Suche nach neuen Erkenntnissen gelangt sie auf die Wirkstoffdatenbank CliniPharm. Hier gibt sie im Bereich Wirkstoff suchen die Buchstaben „exc“ ein (Abbildung 15), weil sie sich an den Namen des Wirkstoffes nicht erinnern kann.

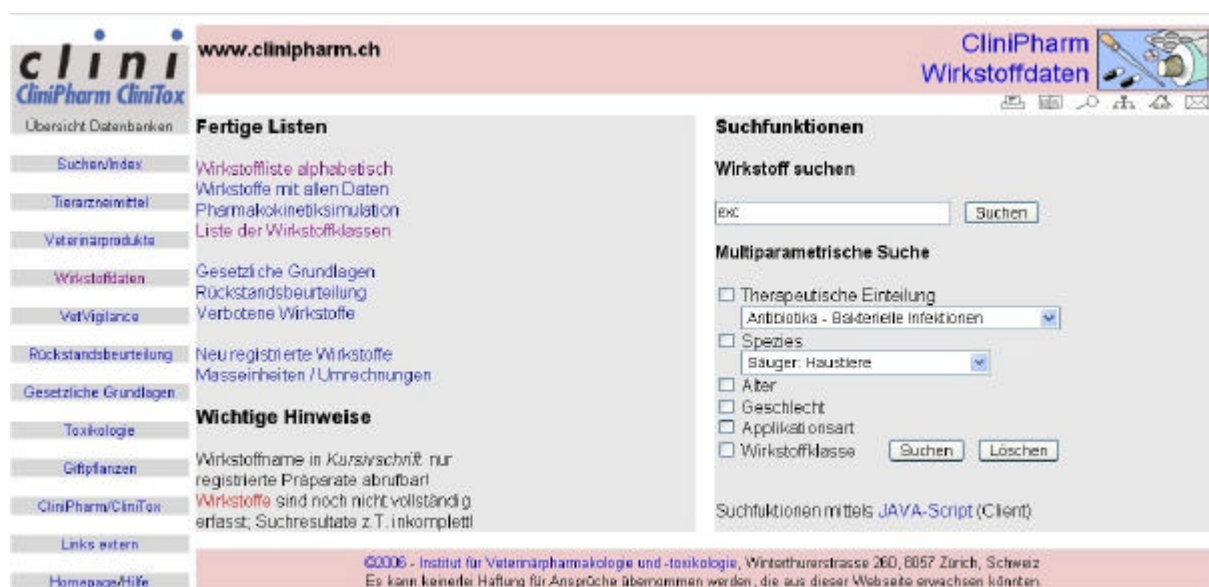


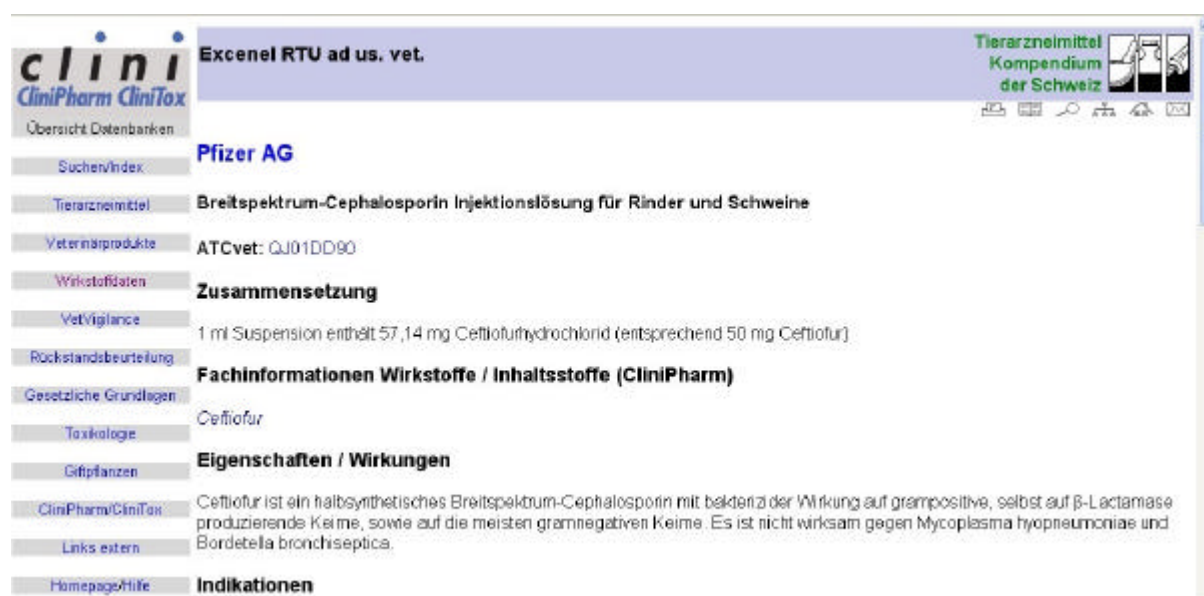
Abbildung 15 Hauptseite der Wirkstoffdatenbank

Durch Anklicken von „Suchen“ öffnet sich ein neues Fenster. Weil kein Wirkstoff mit dieser Buchstabenkombination gefunden worden ist, wurde die Suche, wie von der Tierärztin erhofft, auf die Präparate ausgeweitet (Abbildung 16).



**Abbildung 16** Suchergebniss

Durch Anklicken des Produktes Excenel RTU, gelangt sie direkt auf die Arzneimittelinformation des Präparates auf der Online-Version des Tierarzneimittel-Kompodiums (Abbildung 17). Unter den Indikationen kann sie nachlesen, dass dieses Präparat zur Behandlung eines Panaritiums eingesetzt werden kann.



**Abbildung 17** Tierarzneimittelbeschreibung für Excenel RTU

Aus Interesse klickt sie auch noch den Wirkstoff-Link „Ceftiofur“ an und gelangt so auf die Hauptseite der Wirkstoffdaten (*Abbildung 18*). Durch Anwählen der gewünschten Rubriken (z.B. Chemie, Pharmakologie, Indikationen, Dosierungen, Präparate usw.), erhält sie einige weitere nützliche Informationen über diese Substanz.

**clini**  
CliniPharm CliniTox

**Ceftiofur - Chemie**

**CliniPharm Wirkstoffdaten**

Wirkstoffklasse: **Betalaktame - Cephalosporine**

Suchen/Index

Chemie

Pharmakologie

Pharmakokinetik

Indikationen

Dosierungen

Kontraindikationen

Unerwünschte Wirk.

Toxizität

Interaktionen

Rückstandsbeurteilung

Präparate

CAS-Nummern:

|                       |   |             |
|-----------------------|---|-------------|
| Ceftiofur             | = | 80370-57-6  |
| Ceftiofur-Natrium     | = | 104010-37-9 |
| Ceftiofurhydrochlorid | = | 103980-44-5 |

**Eigenschaften**

Siehe auch Eigenschaften der Cephalosporine!

**Ceftiofur**

Ceftiofur ist ein Cephalosporin der dritten Generation (WHO 2005), welches extra für die Tiermedizin entwickelt worden ist (Homish 2002). Es ist eine schwache Säure, löslich in Wasser und saurestabil (Plumb 2002). Es ist als Natriumsalz, einem sterilen Pulver zur Auflösung in einer wässrigen Lösung oder auch als stabilere Hydrochloridform in einer öligen Suspension erhältlich (Homish 2002; Demuth 2003; Plumb 2002).

Ein neues, langwirkendes Produkt, das sich noch in der Entwicklung befindet, ist Ceftiofur in Form einer kristallinen freien Säure in einer öligen Suspension, die eine verzögerte Freisetzung des Wirkstoffes erlaubt (Hibbard 2002a).

**Ceftiofur-Hydrochlorid**

Die Molekularformel von Ceftiofur-Hydrochlorid lautet  $C_{19}H_{17}N_5O_7S_3HCl$  (Thomson 2003) und das Molekulargewicht beträgt 560,03 (Thomson 2003).

Done

**Abbildung 18** Hauptseite der Wirkstoffdaten von Ceftiofur

## 6.2.2 Fall 2

### Signalement

Hund, Golden Retriever x Labrador, männlich-kastriert, 2.5 Jahre

### Anamnese und klinische Untersuchung

Eine Besitzerin kommt mit ihrem Hund in die Praxis, weil er seit einiger Zeit etwas unangenehm riecht, sich häufig kratzt und nun hat sie zudem viele kleine „Pickel“ festgestellt. Sie berichtet ausserdem, dass ihr Hund eine echte „Wasserratte“ ist und mehrmals täglich im Wasser herumtollt. Der Hund wird laut Vorbericht regelmässig entwurmt und vorbeugend gegen Flöhe und Zecken behandelt.

Der Tierarzt untersucht das Tier und kann klinisch, abgesehen von den genannten Hautveränderungen, keine abnormalen Befunde erheben.

Die Hautveränderungen bezeichnet er als mittel-schwergradige Follikulitis, die eine Behandlung mit einem Antibiotikum erfordert. Zusätzlich empfiehlt er der Besitzerin, den Hund nach jedem Baden mit sauberem Wasser abzduschen und dann sehr gut abzutrocknen sowie, wenn möglich, den Wasserkontakt etwas einzuschränken. Ausserdem gibt er ihr ein leicht desinfizierendes und Juckreiz-milderndes Shampoo mit, welches sie benützen kann um den Hund gelegentlich zu waschen. Auf der Suche nach einem geeigneten Antibiotikum öffnet er die Hauptseite der Wirkstoffdatenbank CliniPharm und benutzt die multiparametrische Suche um einen geeigneten Wirkstoff zu finden. Er wählt die Suchkriterien therapeutische Einteilung „Antibiotika-Bakterielle Infektionen“, Spezies „Säuger: Haustiere“ und die Applikationsart (Abbildung 19).



Abbildung 19 Anwendung der Multiparametrischen Suche

Durch Anklicken des Feldes „Suchen“, gelangt er auf eine neue Seite, die ihm eine genauere Definition der Suchkriterien erlaubt. Hier wählt er unter der Rubrik Bakterielle Infektionen „Haut und Hautorgane“, bei der Tierspezies „Hund“ und bei der Applikationsart „oral“ (*Abbildung 20*).

**Abbildung 20** Suchkriterien

Nun erscheint eine Auswahl mit Wirkstoffen, die für diese Indikation beim Hund zur Verfügung stehen. Weil diese Liste sehr umfangreich ist und er glaubt sich zu erinnern, dass Cephalosporine für Hautinfektionen sehr gut geeignet sind, geht er nochmals zurück auf die multiparametrische Suche. Hier wählt er als weitere Rubrik die Wirkstoffklasse aus, definiert sie bei den Suchkriterien als „Betalaktame-Cephalosporine“ und erhält so ein neues Suchergebnis. Der Tierarzt entscheidet sich für die Anwendung von Cefalexin und gelangt durch Anklicken desselben direkt auf die Hauptseite von diesem Wirkstoff (*Abbildung 21*).





**Cefalexin - Chemie**

Wirkstoffklasse: **Betalaktame - Cephalosporine**  
 Synonyme: **Cephalexin**

CAS-Nummern: Cefalexin = 15686-71-2  
 Cefalexin-Hydrochlorid = 105879-42-3  
 Cefalexin-Lysin = 53950-14-4  
 Cefalexin-Monohydrat = 23325-78-2  
 Cefalexin-Natrium = 38932-40-0

**Eigenschaften**

Siehe auch **Eigenschaften der Cephalosporine!**

**Cefalexin**

Cefalexin gehört zu den Cephalosporinen der ersten Generation (WHO 2005). Das Molekulargewicht von Cefalexin beträgt 347,39 und die Summenformel lautet  $C_{15}H_{17}N_3O_4S$  (Pharmavista 2004).

**Cefalexin-Monohydrat**

Cefalexin-Monohydrat ist ein weiss bis dunkelweisses, kristallines Pulver, das in Wasser sehr gut, in Alkohol praktisch nicht löslich ist (Plumb 2002; Thomson 2003; Nightingale 1975). Der pH-Wert der 5%igen wässrigen Lösung beträgt 4 - 5,5 (Pharmavista 2004); die Molekularformel lautet  $C_{16}H_{17}N_3O_4SH_2O$  und das Molekulargewicht beträgt 365,40 (Thomson 2003; Pharmavista 2004).

**Cefalexin-Hydrochlorid**

**Abbildung 21** Hauptseite des Wirkstoffes Cefalexin

Hier erhält er durch Auswahl der Rubriken Indikationen (Abbildung 22), Dosierungen (Abbildung 23) und Präparate alle gewünschten Informationen.



**Cefalexin - Indikationen**

**Allgemein**

Siehe auch **Indikationen für Cephalosporine!**

**Infektionen von Haut und Unterhaut**

Cefalexin hat sich in der Therapie von Pyodermien gut bewährt (Frank 1993; Plumb 2002; Nightingale 1975; Rosser 1997; Ganier 2005a). Eine lange Therapiedauer von mindestens 3 Wochen, in schwerwiegenden Fällen sogar 6 - 8 Wochen ist sinnvoll (Ross 1997; Frank 1993; Angarano 1989).

**Dosierungen**

Bei Schafen kann Cefalexin zur Behandlung der Moderhinke eingesetzt werden (Jimenez 2004).

**Kontraindikationen**

**Infektionen des Urogenitaltrakts**

Cefalexin ist gut geeignet zur Therapie von Infektionen der Harnwege (Ling 1983; Nightingale 1975; Demuth 2003). Bei 96% von Klebsiella pneumoniae bedingten Harnwegsinfektionen war Cefalexin erfolgreich (Ling 1983).

©2006 - Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie, Winterthurerstrasse 260, 8057 Zürich, Schweiz  
 Es kann keinerlei Haftung für Ansprüche übernommen werden, die aus dieser Webseite erwachsen könnten.

**Abbildung 22** Indikationen von Cefacetril



The screenshot shows the CliniPharm website interface. On the left is a navigation menu with links like 'Suchen/Index', 'Chemie', 'Pharmakologie', 'Pharmakokinetik', 'Indikationen', 'Dosierungen', 'Kontraindikationen', 'Unerwünschte Wirk.', 'Toxizität', 'Interaktionen', 'Rückstandsbeurteilung', and 'Präparate'. The main content area is titled 'Cefalexin - Dosierungen'. It includes sections for 'Dosierung - allgemein' and 'Dosierung - speziell'. The 'Dosierung - speziell' section has a sub-header 'Hilfe: Masseinheiten und Umrechnungen' and a table for 'Katze - Cefalexin-Monohydrat'.

**Cefalexin - Dosierungen**

**Dosierung - allgemein**

Bei Infektionen des Respirationstraktes und bei systemischen Infektionen sollten die höchsten (Plumb 2002), bei Infektionen der Harnwege können die niedrigen Dosierungen gewählt werden (Demuth 2003).

Pyodermien und chronischen Zystitiden benötigen eine sehr lange Therapiedauer bis zu 30 Tagen, oder noch länger (Demuth 2003).

Bei chronischer Niereninsuffizienz muss die Dosis reduziert werden (Demuth 2003).

Bei Kalberrn ist die subkutane Injektion der intramuskulären vorzuziehen, weil bei fast gleichzeitigem Erreichen der maximalen Plasmakonzentration, weniger Gewebeschäden auftreten (Garg 1996).

**Dosierung - speziell**

Hilfe: Masseinheiten und Umrechnungen

| Katze - Cefalexin-Monohydrat |   |
|------------------------------|---|
| intramuskulär                | - 20 - 50 mg/kg 2 - 4 x täglich (Silley 1988b)    |
|                              | - 20 - 50 mg/kg 2 - 4 x täglich (Silley 1988b)    |
|                              | - 20 - 60 mg/kg 2 - 3 x täglich (Lapin 2003)      |
|                              | - 30 mg/kg 2 x täglich (Demuth 2003)              |
|                              | - 22 mg/kg 3 x täglich (Riviere 1989; Vaden 2001) |
|                              | - 15 mg/kg 2 x täglich (Thornton 1997)            |
|                              | - 25 mg/kg 2 x täglich (Kraft 2003)               |

**Abbildung 23** Dosierungen von Cefacetril

## **7 Diskussion**

### **7.1 CliniPharm/CliniTox**

Das Projekt CliniPharm/CliniTox ist ein computergestütztes Informations- und Beratungssystem zur Pharmakotherapie und Toxikologie in der veterinärmedizinischen Praxis. Mit dieser Dissertation wurde die bestehende Datenbank um die Wirkstoffklasse der Cephalosporine erweitert.

### **7.2 Zielpublikum**

Die Informationen des Projektes CliniPharm/CliniTox sind über das Internet, unter <http://www.vetpharm.unizh.ch> bzw. <http://www.clinipharm.ch>, jederzeit frei zugänglich. Die praktizierende Tierärztin/der praktizierende Tierarzt erhält so einen raschen Zugriff auf relevante pharmakologische Daten sowie auf ein Entscheidungshilfesystem für die veterinärmedizinische Pharmakotherapie, sowie allfällige Risiken in der Anwendung. Die Datenbank wird auch von Tierbesitzern benutzt, die hier genauere Angaben über die Therapie ihres Tieres suchen.

### **7.3 Vorteile von CliniPharm/CliniTox**

Diese Datenbank bietet gegenüber den konventionellen Informationssystemen, wie Fachbüchern oder Publikationen folgende Vorteile:

- Die gesammelten Daten können über das Internet jederzeit und ortsunabhängig abgerufen werden.
- Die gesuchten Informationen können mit den computergestützten Suchfunktionen schnell und gezielt aufgefunden werden.
- Die einheitliche und übersichtliche Darstellung der vielen Daten, sowie die einfache Bedienung erleichtern die Suche nach spezifischen Informationen.
- Die vielen eingefügten Links erlauben eine Vernetzung der verschiedenen Rubriken untereinander und ermöglichen den Zugriff auf weitere Informationssysteme.
- Die Datenbank kann laufend aktualisiert und ergänzt werden.



## **7.4 Relevanz von CliniPharm/CliniTox**

In der neuen Tierarzneimittelverordnung vom 18. August 2004 wurden unter anderem sogenannte Umwidmungsregeln definiert, welche den Einsatz von Wirkstoffen für eine andere, nicht zugelassene Tierart sowie die Verwendung von zugelassenen Humanarzneimitteln in der Veterinärmedizin gesetzlich verankern. Durch die Möglichkeit der Umwidmung sind auch Informationen über Wirkstoffe gesucht, die in der Schweiz nicht als Tierarzneimittel registriert sind. Die Datenbank CliniPharm/CliniTox bietet hiermit den praktizierenden Tierärztinnen und Tierärzten eine umfassende Informationsquelle betreffend Therapiemöglichkeiten, Dosierungen und allfälligen unerwünschten Arzneimittelwirkungen von solchen Wirkstoffen. Die zunehmende Bedeutung des Internets als Informations- und Arbeitsmedium führt zu einem stetigen Anstieg der Anzahl Zugriffe auf diese Datenbank. Auch zur Ausbildung der Veterinärstudenten kann die Datenbank als hilfreiches mediales Lehrmittel genützt und so zugleich bei den zukünftigen Tierärztinnen und Tierärzten bekannt gemacht werden.

## 8 Glossar

|                     |  |
|---------------------|--|
| Browser:            | Software, welche HTML-Seiten interpretieren und darstellen kann. Bekannte Web-Browser sind Mozilla Firefox und Microsoft Internet Explorer.  |
| Datenbank:          | Sammlung strukturierter Daten  |
| Formatierungs-Tags: | Befehlssequenzen innerhalb eines Textes, die bei dessen Ausgabe eine Formatierung erzeugen.  |
| Homepage:           | Start- oder Hauptseite eines Informationsanbieters auf dem Internet.   |
| HTML:               | <i>Hyper Text Markup Language</i> : Seitenbeschreibungssprache für Dokumente auf dem Internet, die mit einem Browser darstellbar sind.   |
| HTML-Dokument:      | Dokument im HTML-Format  |
| Internet:           | Internet ist die Kurzbezeichnung für Interconnected Network und stellt einen Zusammenschluss von vielen internationalen Computernetzwerken dar.  |
| LINK:               | Ein Link ist ein markierter Verbindungspunkt in einem HTML-Dokument, nach dessen Anwahl der Anwender Zutritt zu einem weiteren Dokument erhält.  |
| Netzwerk:           | Die elektronische Verbindung verschiedener Computer untereinander wird als Netzwerk bezeichnet.  |
| Paradox:            | Datenbank, in welche die evaluierten und strukturierten Daten zu einem Wirkstoff als Text eingegeben werden. Den Daten werden Formatierungsbefehle zugefügt. Für die Formatierung enthält die Software ein eigens geschriebenes Programm, das aus dem Text ein HTML- oder Word Dokument erzeugt. |
| WWW:                | World Wide Web: weltweites hypertextbasiertes Informationsangebot im Internet.   |

## 9 Literaturverzeichnis (Wirkstoffgrundlagen)

### **Allen 2002a**

Allen KJ & Poppe C:

Occurrence and characterization of resistance to extended-spectrum cephalosporins mediated by beta-lactamase CMY-2 in *Salmonella* isolated from food-producing animals in Canada.

Can J Vet Res 66(3): pp 137-144

### **Andersson 1978**

Andersson KE:

On the pharmacokinetics of cephalosporin antibiotics.

Scand J Infect Dis Suppl (13): pp 37-46

### **Andes 1998**

Andes DR & Craig WA:

Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in meningitis.

Infect Dis Clin North Am 13(3): pp 849-860

### **Andriole 1978**

Andriole VT:

Pharmacokinetics of cephalosporins in patients with normal or reduced renal function.

J Infect Dis 137: pp 88-99

### **Angaran 1984**

Angaran DM, Dias VC, Arom KV, Northrup, Kersten TE, Lindsay WG & Nicoloff DM: The influence of prophylactic antibiotics on the warfarin anticoagulation response in the postoperative prosthetic cardiac valve patient. Cefamandole versus vancomycin.

Ann Surg 199(1): pp 107-111

### **Angaran 1987**

Angaran DM, Dias VC, Arom KV, Northrup WF, Kersten TG & Lindsay WG:

The comparative influence of prophylactic antibiotics on the prothrombin response to warfarin in the postoperative prosthetic cardiac valve patient. Cefamandole, cefazolin, vancomycin.

Ann Surg 206(2): pp 155-161

**Barry 1987**

Barry AL & Jones RN:

Cross susceptibility and absence of cross resistance to cefotetan and cefoxitin.

J Clin Microbiol 25(8): pp 1570-1571

**Bell 2001**

Bell JM & Turnidge JD:

Multicentre study of the in vitro activity of cefepime, a broad-spectrum cephalosporin, compared to other broad-spectrum agents.

Parasitology 33(1): pp 53-60

**Bergan 1987**

Bergan T:

Pharmacokinetic properties of the cephalosporins.

Drugs 34: pp 89-104

**Bialer 1987b**

Bialer M, Batra VK, Morrison JA, Silber BM, Look ZM & Yacobi A:

Dose-dependent pharmacokinetics of a new oral cephalosporin, cefixime, in the dog.

Pharm Res 4(1): pp 33-37

**Bush 1998**

Bush K:

Metallo-beta-lactamases: a class apart.

Clin Infect Dis 27 Suppl 1: pp 48-53

**Correa Lima 1974**

Correa Lima MB, Louro E, Netto AR, Borges da Cunha A, Polisuk J, Mangabeira Albernaz PL, Bethlem N, da Rosa Santos O, Freire de Sequeira O, Aguinaga S & Coelho Gomes S:

Multicentre trial with cephacetrile in the treatment of severe infections.

Arzneimittelforschung 24(9b): pp 1515-1523

**De Sarro 1993**

De Sarro A, Zappala M, Chimirri A, Grasso S & De Sarro GB: Quinolones potentiate cefazolin-induced seizures in DBA/2 mice.

Antimicrob Agents Chemother 37(7): pp 1497-1503

**Demuth 2003**

Demuth DC: Tierarzneimittelkompendium der Schweiz 2003/2004.

Gesellschaft Schweizerischer Tierärzte, Bern (CH)

URL: [www.tierarzneimittel.ch](http://www.tierarzneimittel.ch)

**Effler 1982**

Effler DB, Gensini GG & Giambartolomei AA:

A comparative study of cephapirin, cephalothin, and methicillin in cardiovascular surgery.

Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol 20(7): pp 313-316

**EMA 1996c**

EMA, Committee for Veterinary Medicinal Products: Cefazolin Summary Report.

European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, London (GB)

URL: [www.ema.eu.int](http://www.ema.eu.int)

**EMA 1999j**

EMA, Committee for Veterinary Medicinal Products: Cefalexin Summary Report

European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, London (GB)

URL: [www.ema.eu.int](http://www.ema.eu.int)

**Fritsche 2003**

Fritsche TR, Sader HS & Jones RN:

Comparative activity and spectrum of broad-spectrum beta-lactams (cefepime, ceftazidime, ceftriaxone, piperacillin/tazobactam) tested against 12,295 staphylococci and streptococci: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program

Diagn Microbiol Infect Dis 47(2): pp 435-440

**Goldberg 1987**

Goldberg DM:

The cephalosporins.

Med Clin North Am 71(6): pp 1113-1133

**Goldstein 1991**

Goldstein EJ, Citron DM & Cherubin CE:

Comparison of the inoculum effects of members of the family Enterobacteriaceae on cefoxitin and other cephalosporins, beta-lactamase inhibitor combinations, and the penicillin-derived components of these combinations.

Antimicrob Agents Chemother 35(3): pp 560-566

**Graninger 1983**

Graninger W: Pharmacokinetics and metabolism of the cephalosporins  
Wien Klin Wochenschr Suppl 142 Suppl: pp 11-15

**Guerin-Faubleee 2003**

Guerin-Faubleee V, Carret G & Houffschmitt P:  
In vitro activity of 10 antimicrobial agents against bacteria isolated from cows with clinical mastitis.  
Vet Rec 152(15): pp 466-471

**Hanberger 1992**

Hanberger H:  
Pharmacodynamic effects of antibiotics. Studies on bacterial morphology, initial killing, postantibiotic effect and effective regrowth time.  
Scand J Infect Dis Suppl 81: pp 1-52

**Jacobs 1991b**

Jacobs RM, Lumsden JH, Taylor JA & Grift E:  
Effects of interferents on the kinetic Jaffe reaction and an enzymatic colorimetric test for serum creatinine concentration determination in cats, cows, dogs and horses.  
Can J Vet Res 55(2): pp 150-154

**Juzwiak 1989**

Juzwiak JS, Brown MP, Gronwall R & Houston AE:  
Effect of probenecid administration on cephalapirin pharmacokinetics and concentrations in mares.  
Am J Vet Res 50(10): pp 1742-1747

**Kamimura 1984**

Kamimura T, Kojo H, Matsumoto Y, Mine Y, Goto S & Kuwahara S:  
In vitro and in vivo antibacterial properties of FK 027, a new orally active cephem antibiotic.  
Antimicrob Agents Chemother 25(1): pp 98-104

**Kroker 2002b**

Kroker R, Scherke R & Ungemach FR:  
Betalaktamantibiotika.

In: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin (HH Frey & W. Löscher, eds), Enke Verlag, Stuttgart; pp 359-366

**Kroker 2003d**

Kroker R:

Betalaktamantibiotika.

In: Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren (W Löscher, FR Ungemach & R Kroker, eds.), 6. Auflage, Parey Buchverlag, im Blackwell Verlag GmbH, 10707 Berlin (D); pp 214-223

**Kuck 1981**

Kuck NA, Testa RT & Forbes M:

In vitro and in vivo antibacterial effects of combinations of beta-lactam antibiotics.

Antimicrob Agents Chemother 19(4): pp 634-638

**Maurice 1974**

Maurice PN, Riess W, Welke A & Amson K:

Cephacetrile (C 36278-Ba), a new antibiotic of the cephalosporin group. Pharmacokinetics and clinical investigation.

Arzneimittelforschung 24(9b): pp 1497-1501

**Meguro 1980**

Meguro S, Kuraishi Y, Kobayashi T, Chinen T, Ikeda K, Nagata T, Ichiba K & Abe M: Phlebitis associated with the intravenous use of cephapirin and cephalothin in the combination therapy of antibiotics.

Jpn J Antibiot 33(11): pp 1163-1165

**Molavi 1991**

Molavi A: Cephalosporins: rationale for clinical use.

Am Fam Physician 43(3): pp 937-948

**Neu 1982**

Neu HC:

The new beta-lactamase-stable cephalosporins.

Ann Intern Med 97(3): pp 408-419

**Neu 1987b**

Neu HC: Cephalosporins in the treatment of meningitis.

Drugs 34 Suppl 2: pp 135-153

**Neu 1987c**

Neu HC:

Penicillin-binding proteins and beta-lactamases: their effects on the use of cephalosporins and other new beta-lactams.

Curr Clin Top Infect Dis 8: pp 37-61

**Nightingale 1975**

Nightingale CH, Greene DS & Quintiliani R:

Pharmacokinetics and clinical use of cephalosporin antibiotics.

J Pharm Sci 64(12): pp 1899-1926

**Norrby 1987**

Norrby SR:

Side effects of cephalosporins.

Drugs 34 Suppl 2: pp 105-120

**Phillips 1983**

Phillips I, King A, Shannon K & Warren C:

Cefotetan: in-vitro antibacterial activity and susceptibility to beta-lactamases.

J Antimicrob Chemother 11 Suppl: pp 1-9

**Plumb 2002**

Plumb DC:

Veterinary Drug Handbook.

PharmaVet Publishing, White Bear Lake, Minnesota 4: pp 960

**Radouane 1996**

Radouane A, Pehourcq F, Tramu G, Creppy EE & Bannwarth B:

Influence of lipophilicity on the diffusion of cephalosporins into the cerebrospinal fluid.

Fundam Clin Pharmacol 10(3): pp 309-313

**Rubinstein 1992**

Rubinstein E & Lang R:

Once-a-day beta-lactam antibiotic administration.

J Clin Pharmacol 32(8): pp 711-715

**Sattler 1988**

Sattler FR, Weitekamp MR, Sayegh A & Ballard JO:



Impaired hemostasis caused by beta-lactam antibiotics.

Am J Surg 155(5A): pp 30-39

### **Schliamser 1991**

Schliamser SE, Cars O & Norrby SR:

Neurotoxicity of beta-lactam antibiotics: predisposing factors and pathogenesis.

J Antimicrob Chemother 27(4): pp 405-425

### **Silley 1988a**

Silley P & Brewster G:

Kill kinetics of the cephalosporin antibiotics cephalexin and cefuroxime against bacteria of veterinary importance.

Vet Rec 123(13): pp 343-345

### **Stahlmann 2001**

Stahlmann R & Lode H:

Betalaktamantibiotika.

In: Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie (W Forth, D Henschler, W Rummel, U Förstermann & K Starke, eds., 8th ed) Urban & Fischer, München, Jena (D); pp 805-827

### **Sugimoto 2003**

Sugimoto M, Uchida I, Mashimo T, Yamazaki S, Hatano K, Ikeda F, Mochizuki Y, Terai T & Matsuoka N:

Evidence for the involvement of GABA(A) receptor blockade in convulsions induced by cephalosporins.

Neuropharmacology 45(3): pp 304-314

### **Thomson 2003**

Thomson L:

Cephalosporins-Veterinary-Systemic.

J Vet Pharmacol Ther 26(82): pp 1-27

### **Vaden 2001**

Vaden SI & Riviere JE:

Penicillins and related Betalactamantibiotics.

In: Veterinary Pharmacology and Therapeutics (HR Adams, ed.) Iowa State University Press, Ames (USA); pp 818-827

**Weinstein 1980**

Weinstein AJ:

The cephalosporins: activity and clinical use.

Drugs 20(2): pp 137-154

**Wilkens 1995**

Wilkens B, Sullivan P, McDonald TP & Krahwinkel DJ:

Effects of cephalothin, cefazolin, and cefmetazole on the hemostatic mechanism in normal dogs: implications for the surgical patient.

Vet Surg 24(1): pp 25-31

**Williams 1988b**

Williams PD, Laska DA, Tay LK & Hottendorf GH:

Comparative toxicities of cephalosporin antibiotics in a rabbit kidney cell line (LLC-RK1).

Antimicrob Agents Chemother 32(3): pp 314-318

**Zygmunt 1992**

Zygmunt DJ, Stratton CW & Kernodle DS:

Characterization of four beta-lactamases produced by *Staphylococcus aureus*.

Antimicrob Agents Chemother 36(2): pp 440-445

## 10 Dankesadressen

Ich möchte all jenen Personen danken, die am Gelingen meiner Doktorarbeit beteiligt waren. Insbesondere möchte ich meinen Dank an die folgenden Personen richten:

Herrn Prof. Dr. F. R. Althaus für das Überlassen des Themas, die Durchsicht des Manuskriptes und die Übernahme des Referates.

Herrn Prof. Dr. M. M. Wittenbrink für die Durchsicht des Manuskriptes und die Übernahme des Korreferates.

Herrn Dr. D. Ch. Demuth und Herrn Dr. C. M. Müntener für die kompetente Betreuung meiner Arbeit sowie für die Korrekturarbeiten.

Den Tierärzten der Tierklinik Nesslau, insbesondere Dr. M. Riklin, für die Schaffung von zeitlichen Freiräumen und die motivierende Unterstützung.

Frau Marianne Brühwiler für die Korrekturarbeiten.

Frau Angela Herbst und Frau Annette Riklin für die Kopierarbeiten.

Ganz besonders danken möchte ich meinem Mann Walter Sprenger, sowie meinen Eltern, die mich auf meinem Weg immer unterstützt haben.

# Curriculum Vitae

|              |                           |
|--------------|---------------------------|
| Name         | Sabine Sprenger-Kägi      |
| Geburtsdatum | 17. März 1976             |
| Geburtsort   | Bauma (ZH)                |
| Nationalität | Schweiz                   |
| Heimatort    | Bauma (ZH) und Wängi (TG) |

|             |                         |
|-------------|-------------------------|
| 1983 – 1989 | Primarschule Bauma (ZH) |
|-------------|-------------------------|

|             |                           |
|-------------|---------------------------|
| 1989 – 1992 | Sekundarschule Bauma (ZH) |
|-------------|---------------------------|

|             |                                  |
|-------------|----------------------------------|
| 1992 – 1997 | Kantonsschule im Lee, Winterthur |
|-------------|----------------------------------|

|             |                   |
|-------------|-------------------|
| Januar 1997 | Maturität Typus D |
|-------------|-------------------|

|             |  |
|-------------|--|
| 1997 – 2002 | Studium der Veterinärmedizin an der Universität Zürich |
|-------------|--|

|               |   |
|---------------|---|
| November 2002 | Staatsexamen der Veterinärmedizin an der Universität Zürich |
|---------------|---|

|             |   |
|-------------|---|
| 2003 – 2004 | Assistentin in Gross- und Kleintierpraxis, Meiringen (BE) |
|-------------|---|

|             |   |
|-------------|---|
| 2004 – 2006 | Dissertation am Institut für Veterinärpharmakologie und –toxikologie der Universität Zürich |
|-------------|---|

|        |  |
|--------|--|
| 2005 – | Grosstierärztin in der Tierklinik Nesslau (SG) |
|--------|--|

14. 10. 2006